

JAPAN PATENT OFFICE

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

Date of Application: June 26, 2003

Application Number: Patent Application No. 2003-182039

The country code and number
of your priority application, JP2003-182039
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

Applicant(s): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)

October 17, 2007

Commissioner,
Japan Patent Office Masahiro KOEZUKA

Document Name: Application for Patent
Docket No.: B03026
Date of Application: June 26, 2003
Addressee: Commissioner, Patent Office
International Patent
Classification: C07D307/04
C07D333/50
C07D209/02

Inventor(s):
Address: 45-20, Makamicho 6-chome,
Takatsuki-shi, Osaka
Name: Shigenori OHKAWA
Address: 2376-7, Uozumichonishioka, Akashi-
shi, Hyogo
Name: Tetsuya TSUKAMOTO
Address: 21-18, Ibukidainishimachi 3-chome,
Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo
Name: Yoshihiro KIYOTA
Address: 1-13-211, Imazumasagocho,
Nishinomiya-shi, Hyogo
Name: Mika GOTO
Address: 3-5-605, Koyodai 3-chome,
Tondabayashi-shi, Osaka
Name: Shouzou YAMAMOTO
Address: 711, Arimatsuminami, Midori-ku,
Nagoya-shi, Aichi
Name: Masato SHIMOJOU

Applicant:
Identification No.: 000002934
Name: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED
(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)

Patent Attorney(ies):
Identification No.: 100114041
Name: Shuichi TAKAHASHI

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 6 月 2 6 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 8 2 0 3 9
Application Number:

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 3 - 1 8 2 0 3 9

願 人 武田薬品工業株式会社
Applicant(s):

2 0 0 7 年 1 0 月 1 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

肥塚 雅博

【書類名】 特許願
【整理番号】 B03026
【提出日】 平成15年 6月26日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D307/04
C07D333/50
C07D209/02

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市真上町 6 丁目 4 5 - 2 0

【氏名】 大川 滋紀

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県明石市魚住町西岡 2 3 7 6 - 7

【氏名】 塚本 徹哉

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区井吹台西町 3 丁目 2 1 - 1 8

【氏名】 清田 義弘

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市今津真砂町 1 番 1 3 - 2 1 1

【氏名】 後藤 美香

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府富田林市向陽台 3 丁目 3 - 5 - 6 0 5

【氏名】 山本 昭三

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県名古屋市緑区有松南 7 1 1

【氏名】 下条 雅人

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

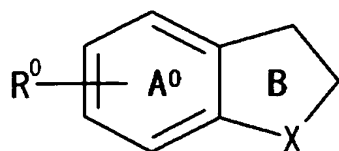
【書類名】 明細書

【発明の名称】 カンナビノイド受容体調節剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I₀)

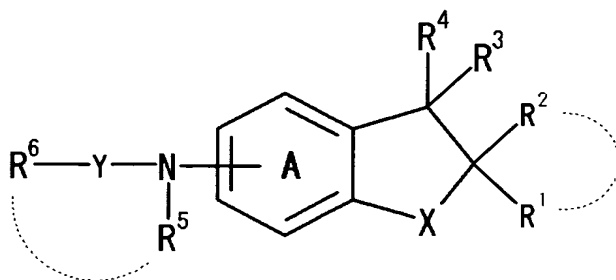
【化 1】



[式中、Xは酸素原子、置換されていてもよい硫黄原子、または置換されていてもよい窒素原子を示し、R⁰はアシルアミノ基を示し、環A⁰はR⁰以外に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、環Bは置換されていてもよい5員複素環を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有するカンナビノイド受容体調節剤。

【請求項 2】 式 (I₀) で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグが、式 (I)

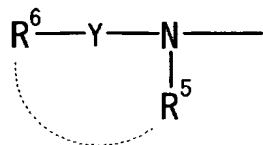
【化 2】



[式中、Xは酸素原子、置換されていてもよい硫黄原子、または置換されていてもよい窒素原子を示し、R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、または置換されていてもよいアミノ基を示すか、あるいはR²とR³は一緒になって結合を形成してもよいか、またはR¹とR²は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい環を形成してもよく、Yは-CO-、-SO-、または-SO₂-を示し、R⁵は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、

R⁶ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を示すか、あるいは R⁵ と R⁶ は隣接する炭素原子または硫黄原子および窒素原子と一緒に置換されていてもよい環を形成してもよく、環 A は式

【化 3】



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で示される基以外に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグである請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】 R¹ および R² がそれぞれ水素原子である請求項 2 記載の剤。

【請求項 4】 R¹ および R² がそれぞれ C₁ - 4 アルキル基である請求項 2 記載の剤。

【請求項 5】 R³ が水素原子である請求項 2 記載の剤。

【請求項 6】 R⁴ が置換されていてもよい C₆ - 14 アリール基または置換されていてもよい 5 ~ 14 員複素環である請求項 2 記載の剤。

【請求項 7】 R⁵ が水素原子である請求項 2 記載の剤。

【請求項 8】 R⁶ が置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアミノ基であり、Y が -CO- である請求項 2 記載の剤。

【請求項 9】 R¹、R²、R³ および R⁴ が、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、または置換されていてもよいアミノ基である請求項 2 記載の剤。

【請求項 10】 X が酸素原子である請求項 1 記載の剤。

【請求項 11】 R⁰ が式 (I₀) 中に示す縮合複素環の 5 位に置換している請求項 1 記載の剤。

【請求項 12】 置換されていてもよい C₆ - 14 アリール - C₁ - 4 アル

キル基が式 (I₀) 中に示す縮合複素環の 7 位に更に置換している請求項 11 記載の剤。

【請求項 13】 環 A⁰ が、R⁰ 以外に更に 1～3 個の C₁—6 アルキル基を有しているベンゼン環である請求項 1 記載の剤。

【請求項 14】 式 (I₀) で表される化合物またはその塩がカンナビノイド受容体アゴニストである請求項 1 記載の剤。

【請求項 15】 カンナビノイド受容体がカンナビノイド・タイプ 1 受容体である請求項 14 記載の剤。

【請求項 16】 式 (I₀) で表される化合物またはその塩がカンナビノイド受容体アンタゴニストである請求項 1 記載の剤。

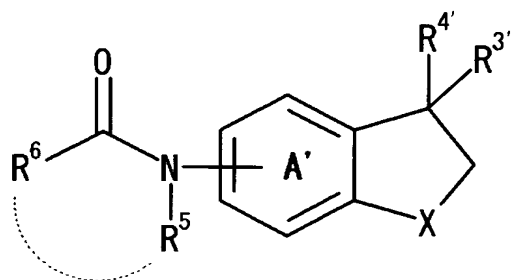
【請求項 17】 カンナビノイド受容体がカンナビノイド・タイプ 1 受容体である請求項 16 記載の剤。

【請求項 18】 脳血管障害急性期、脊髄損傷、頭部外傷、多発性硬化症、緑内障、または喘息の予防・治療剤である請求項 1 に記載の剤。

【請求項 19】 記憶障害、精神疾患、または肥満の予防・治療剤である請求項 1 に記載の剤。

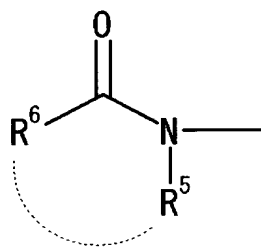
【請求項 20】 式 (I'))

【化 4】



[式中、R^{3'} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^{4'} は置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよい複素環基を示し、環 A' は式

【化5】



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で示される基以外に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、他の記号は請求項2と同意義を示す。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項21】 R^{3'} が水素原子である請求項20記載の化合物。

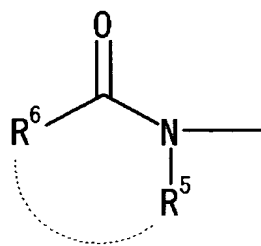
【請求項22】 R^{4'} が置換されていてもよいC₆-14アリール基、または置換されていてもよい5～14員複素環基である請求項20記載の化合物。

【請求項23】 R^{4'} が置換されていてもよいフェニル基である請求項20記載の化合物。

【請求項24】 Xが酸素原子である請求項20記載の化合物。

【請求項25】 式

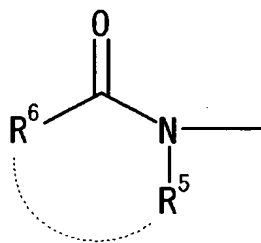
【化6】



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で示される基が式(I')中に示す縮合複素環の5位に置換している請求項20記載の化合物。

【請求項26】 環Aが、式

【化7】



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で示される基以外に更に1～3個のC₁～6アルキル基を有しているベンゼン環である請求項20記載の化合物。

【請求項27】 請求項20記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項28】 請求項20記載の化合物または請求項27記載のプロドラッグからなる医薬。

【請求項29】 請求項20記載の化合物または請求項27記載のプロドラッグおよび医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、カンナビノイド受容体の調節剤としてのベンゼン環縮合5員複素環式化合物、特にベンゾフラン誘導体およびそれを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

カンナビノイド受容体は、7回膜貫通型ドメインを持つGたんぱく質共役型の受容体に属する。このうち、主に中枢神経系に分布するCB1受容体は、Devane W Aら (Molecular Pharmacology, 34, 605-613 (1988)) により存在が明らかとされ、一方、主に末梢組織中、免疫系に細胞分布するCB2受容体は、Munro Sら (Nature, 365, 61-65 (1993)) により発見された。CB1受容体とCB2受容体は48%の相同性を示し、CB1受容体はアミノ酸配列でラット、マウス、ヒトにおいて97-99%保持されている。

脳内において、CB1受容体は海馬、線条体、黒質、前脳基底部、嗅球および小脳により多く存在し、脳幹、髄質、視床には少ない。CB1受容体は、シナプス前

部に局在し、神経伝達物質の放出を抑制的に制御していると考えられている (Trends Pharmacological Sciences, 22, 565-572 (2001))。CB1受容体については、4種のアゴニスト、すなわちジベンゾピラン環を有したテトラヒドロカンナビノール (THC) 誘導体の古典的カンナビノイド類、THC構造のピラン環が開裂した2環および3環性の誘導体である非-古典的カンナビノイド類、アミノアルキルインドール類、ならびに内因性アゴニストとして知られているアナンダマイド (Science, 258, 1946-1949 (1992))等のアラキドン酸誘導体が広く知られている。

カンナビノイド受容体アゴニストであるWIN55,212-2は、脳虚血に基づく神経細胞死を抑制することが報告されており (Journal of Neuroscience, 19, 2987-2995 (1999))、その作用はグルタミン酸神経シナプス前部のCB1受容体の活性化を介してグルタミン酸の遊離が抑制されるためと考えられている。また、内因性リガンドであるアナンダマイドが脳障害後の神経細胞死抑制作用を示すことが報告されている (Nature, 413, 527-531 (2001))。また、Bakerらは、多発性硬化症の動物モデルにおいて、カンナビノイド受容体アゴニストである、WIN55,212-2、JWH-133、THCおよびメタアマンダアミドが振戦や攣縮を改善することを報告している (Nature, 404, 84 (2000))。

脳血管障害は日米欧において死因の第2~3位であり、重症後遺症の原因の第1位である医療経済的損失の大きい疾患である。現在のところ、一部の脳塞栓症および脳血栓症患者に対して積極的原因治療 (t P A など) が行われているが、治療タイムウインドーの制限からその対象は患者全体の数パーセントにとどまっている。ほとんどの場合は、抗脳浮腫および再発・拡大抑制 (抗血栓薬) を目的とした維持療法が施されるのみであり、根治・脳保護を目的とした有効な薬剤はない。現在までに各種作用機序を有する開発品 (例、グルタメート拮抗薬、カルシウム拮抗薬、抗酸化剤など) が多数試みられてきたが、そのほとんどが臨床試験に失敗している。

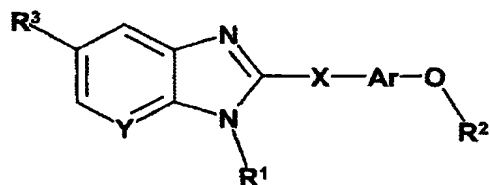
脳卒中患者の集中治療体制の充実にともない、臨床で有効性が見直された脳保護療法として脳低温療法がある。脳低温療法は、脳の温度 (脳温) を32-33℃に低下させ維持する療法であり、顕著な脳保護効果がある。このため、次第に注目

を浴びるようになっている。しかし、この療法には集中治療施設と複数の医療スタッフの24時間集中管理が必要であるため、一般治療法としての普及は難しい。

ところで、5員複素環にベンゼンが縮合した2環性複素環のベンゼン環にアミノアシル基を有する化合物としては、次の化合物が報告されている。

1) 鎮痛作用を有する、一般式

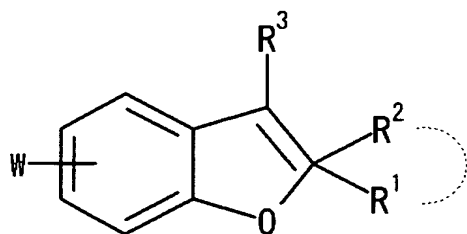
【化8】



[式中、R³はアシルアミノ基などを示す。] で表される化合物 (国際公開WO 02/085866号パンフレット)

2) 幹細胞・神経前駆細胞の増殖・分化作用を有する、一般式

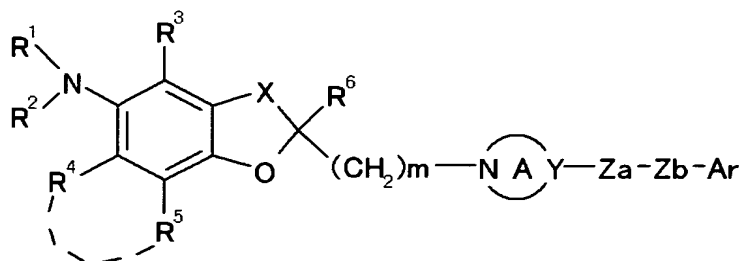
【化9】



[式中、Wはアシルアミノ基などを示す。] で表される化合物 (特開2002-348239号公報)。

3) ナトリウムチャンネル調節作用を有する式

【化10】



[式中、基NR¹R²はアミノアシル基等を示す。] で表される化合物 (国際公

開WO98/08842号パンフレット)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

脳血管障害は大きく脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の病型に分類される。その治療はX線CTまたはMRI画像診断などによる病型の確定診断を待っておこなう必要性があり、そのことが治療タイムウインドーを制限している。しかし、カンナビノイド受容体アゴニストは病型を選ばないことから、確定診断を必要とせず、治療タイムウインドーの課題を解決することができる。また、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血などの脳血管障害、また頭部外傷、あるいは様々な炎症性疾患の予防・治療剤および診断薬などに有効であると期待される。さらに、低体温療法が必要とする重厚な集中治療施設および医療スタッフによる集中管理体制を必要とせず、しかも低体温療法と同等の脳保護効果を発揮することが期待できる。

【0004】

したがって、本発明は、カンナビノイド受容体機能調節作用を有するベンゼン環縮合5員複素環式化合物を提供することを目的とする。

【0005】

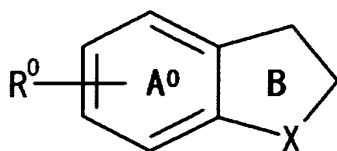
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意探索した結果、ベンゼン縮合5員複素環にアミノアシル基を有した前記式(I₀)、(I)および(I')で示す化合物が予想外にも優れた、カンナビノイド受容体機能調節作用を有することを見出し、さらなる研究の結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1) 式(I₀)

【化11】

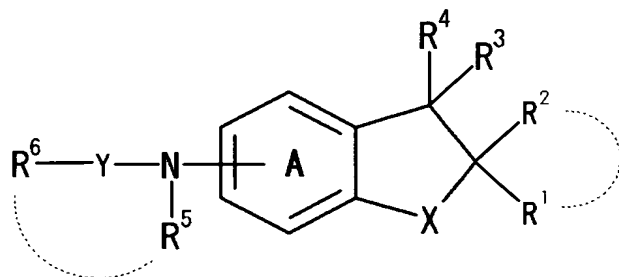


[式中、Xは酸素原子、置換されていてもよい硫黄原子、または置換されていてもよい窒素原子を示し、R⁰はアシルアミノ基を示し、環A⁰はR⁰以外に更に

置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、環Bは置換されていてもよい5員複素環を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含むカンナビノイド受容体調節剤、

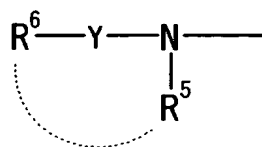
(2) 式(I₀)で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグが、式(I)

【化12】



[式中、Xは酸素原子、置換されていてもよい硫黄原子、または置換されていてもよい窒素原子を示し、R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、または置換されていてもよいアミノ基を示すか、あるいはR²とR³は一緒になって結合を形成してもよい、またはR¹とR²は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい環を形成してもよく、Yは-CO-、-SO-、または-SO₂-を示し、R⁵は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R⁶は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を示すか、あるいはR⁵とR⁶は隣接する炭素原子または硫黄原子および窒素原子と一緒に置換されていてもよい環を形成してもよく、環Aは式

【化13】



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で示される基以外に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはそ

の塩あるいはそのプロドラッグである上記 (1) 記載の剤、

(3) R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子である上記 (2) 記載の剤、

(4) R^1 および R^2 がそれぞれ C_{1-4} アルキル基である上記 (2) 記載の剤、

(5) R^3 が水素原子である上記 (2) 記載の剤、

(6) R^4 が置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または置換されていてもよい 5 ~ 14 員複素環である上記 (2) 記載の剤、

(7) R^5 が水素原子である上記 (2) 記載の剤、

(8) R^6 が置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアミノ基であり、Y が $-CO-$ である上記 (2) 記載の剤、

(9) R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、または置換されていてもよいアミノ基である上記 (2) 記載の剤、

(10) X が酸素原子である上記 (1) 記載の剤、

(11) R^0 が式 (I₀) 中に示す縮合複素環の 5 位に置換している上記 (1) 記載の剤、

(12) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-4} アルキル基が式 (I₀) 中に示す縮合複素環の 7 位に更に置換している上記 (11) 記載の剤、

(13) 環 A⁰ が、 R^0 以外に更に 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基を有しているベンゼン環である上記 (1) 記載の剤、

(14) 式 (I₀) で表される化合物またはその塩がカンナビノイド受容体アゴニストである上記 (1) 記載の剤、

(15) カンナビノイド受容体がカンナビノイド・タイプ 1 受容体である上記 (14) 記載の剤、

(16) 式 (I₀) で表される化合物またはその塩がカンナビノイド受容体アンタゴニストである上記 (1) 記載の剤、

(17) カンナビノイド受容体がカンナビノイド・タイプ 1 受容体である上

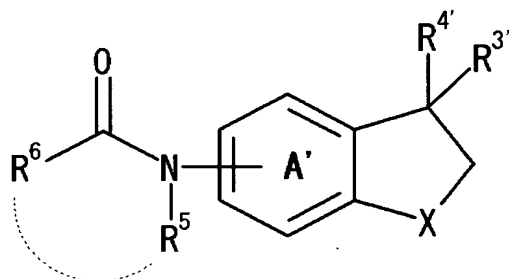
記(16)記載の剤、

(18) 脳血管障害急性期、脊髓損傷、頭部外傷、多発性硬化症、緑内障、または喘息の予防・治療剤である上記(1)記載の剤、

(19) 記憶障害、精神疾患、または肥満の予防・治療剤である上記(1)記載の剤、

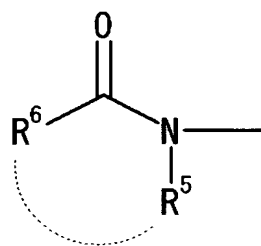
(20) 式(I')

【化14】



[式中、 $R^{3'}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{4'}$ は置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよい複素環基を示し、環A'は式

【化15】



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で示される基以外に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、他の記号は上記(2)と同意義を示す。]

で表される化合物またはその塩、

(21) $R^{3'}$ が水素原子である上記(20)記載の化合物、

(22) $R^{4'}$ が置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい5~14員複素環基である上記(20)記載の化合物、

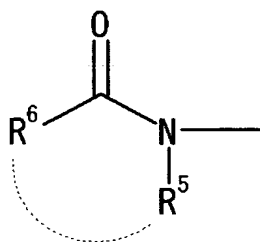
(23) $R^{4'}$ が置換されていてもよいフェニル基である上記(20)記載

の化合物、

(24) Xが酸素原子である上記(20)記載の化合物、

(25) 式

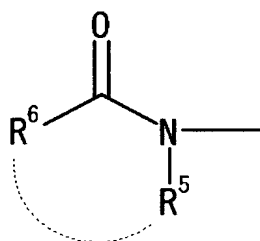
【化16】



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で示される基が式(I')中に示す縮合複素環の5位に置換している上記(20)記載の化合物、

(26) 環Aが、式

【化17】



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で示される基以外に更に1~3個のC₁~6アルキル基を有しているベンゼン環である上記(20)記載の化合物、

(27) 上記(20)記載の化合物のプロドラッグ、

(28) 上記(20)記載の化合物または上記(27)記載のプロドラッグからなる医薬、および

(29) 上記(20)記載の化合物または上記(27)記載のプロドラッグおよび医薬上許容される担体を含む医薬組成物、等を提供するものである。

【発明の実施の形態】

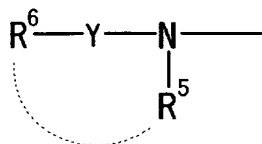
前記式(I₀)で表される化合物またはその塩[以下、単に化合物(I₀)と略記する場合がある。]として好ましくは前記式(I)で表される化合物[以下、単に化合物(I)と略記する場合がある。]またはその塩である。化合物(I

0) および化合物 (I) に包含される、前記式 (I') で表される化合物またはその塩 [以下、単に化合物 (I') と略記する場合がある。] は新規化合物である。

【0006】

前記式中の R^0 が示すアシルアミノ基としては、例えば、式

【化18】



[式中、Yは、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ を示し、 R^5 は、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を示すか、あるいは、 R^5 と R^6 は隣接する炭素原子または硫黄原子および窒素原子と一緒に置換されていてもよい環を形成してもよい。] で表されるアシルアミノ基などが挙げられる。

ここで、Yとしては $-CO-$ が好ましく、 R^5 としては水素原子等が好ましく、 R^6 としては置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよいアミノ基等が好ましい。

【0007】

R^5 および R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基 (例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカンジエニル、アリール等) 等が挙げられる。このうち、炭素数 1 ~ 16 個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。 R^6 については、なかでも、アルキルが好ましい。

「アルキル」としては、例えば C_{1-10} アルキル (例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 n -ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、 n -ヘプ

チル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等)等が好ましい。なかでも、R⁵についてはC₁-6アルキルが更に好ましく、C₁-4アルキルが特に好ましい。一方、R⁶についてはC₂-10アルキルが更に好ましく、C₂-6アルキルが特に好ましい。

「アルケニル」としては、例えばC₂-6アルケニル(例、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等)等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えばC₂-6アルキニル(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等)等が好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えばC₃-6シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が好ましい。

「シクロアルケニル」としては、例えばC₃-6シクロアルケニル(例、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等)等が好ましい。

「シクロアルカンジエニル」としては、例えばC₅-6シクロアルカンジエニル(例、2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-イル等)等が好ましい。

「アリアル」としては、例えばC₆-14アリアル(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、アンスリル等)等が好ましい。

【0008】

「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば(1)ハ

ロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(9) C_{6-14} アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、アンスリル等)、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ又はメルカプト、(12) ヒドロキシ、(13) アミノ、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、(18) アシル、(19) アシルアミノ、(20) アシルオキシ、(21) 置換されていてもよい 5~7 員飽和環状アミノ、(22) 5~10 員芳香族複素環基 (例、2-又は 3-チエニル、2-, 3-又は 4-ピリジル、2-, 3-, 4-, 5-又は 8-キノリル、1-, 3-, 4-又は 5-イソキノリル、1-, 2-又は 3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、ベンゾ [b] フラニル等)、(23) スルホ、(24) C_{6-14} アリールオキシ (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)、(25) オキソ等が挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に 1~5 個、好ましくは 1~3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

【0009】

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば 1~5 個、好ましくは 1~3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル

、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル」としては、例えば1~5個、好ましくは1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₂₋₆アルケニル(例、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等)等が挙げられる。具体例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブテニル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル」としては、例えば1~5個、好ましくは1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₂₋₆アルキニル(例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等)等が挙げられる。具体例としては、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロピニル、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブチニル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」としては、例えば1~5個、好ましくは1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、例えば1~5個、好ましくは1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素

等)を有していてもよいC₁ - 6 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等) 等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキルチオ」としては、例えば1~5個、好ましくは1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) を有していてもよいC₁ - 6 アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ、-プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等) 等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

【0010】

前記「アシル」としては、例えばホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁ - 6 アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、C₃ - 6 シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、C₁ - 6 アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C₆ - 14 アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、C₇ - 16 アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル等)、C₆ - 14 アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、C₇ - 16 アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5又は6員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル等)

、モノーC₁－6アルキル－カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ－C₁－6アルキル－カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、C₆－14アリール－カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1－ナフチルカルバモイル、2－ナフチルカルバモイル等）、チオカルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル（例、2－ピリジルカルバモイル、3－ピリジルカルバモイル、4－ピリジルカルバモイル、2－チエニルカルバモイル、3－チエニルカルバモイル等）、C₁－6アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、C₆－14アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1－ナフチルスルホニル、2－ナフチルスルホニル等）、C₁－6アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、C₆－14アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1－ナフチルスルフィニル、2－ナフチルスルフィニル等）等が挙げられる。

前記「アシルアミノ」としては、例えばホルミルアミノ、C₁－6アルキル－カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ等）、C₆－14アリール－カルボニルアミノ（例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ等）、C₁－6アルコキシ－カルボキニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、C₁－6アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、C₆－14アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2－ナフチルスルホニルアミノ、1－ナフチルスルホニルアミノ等）等が挙げられる。

前記「アシルオキシ」としては、例えばC₁－6アルキル－カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、C₆－14アリール－カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、C₁－6アルコキシ－カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、モノーC₁－6アルキル－カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジ－C₁－6アルキル－カルバモイルオキシ（例

、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、C₆₋₁₄アリールカルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ等が挙げられる。

前記「置換されていてもよい5~7員飽和環状アミノ」の「5~7員飽和環状アミノ」としては、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル等が挙げられる。該「置換されていてもよい5~7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C₆₋₁₄アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル等)、5~10員芳香族複素環基(例、2-又は3-チエニル、2-, 3-又は4-ピリジル、2-, 3-, 4-, 5-又は8-キノリル、1-, 3-, 4-又は5-イソキノリル、1-, 2-又は3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニル等)等が挙げられる。当該「5~7員飽和環状アミノ」はかかる置換基を1~3個有していてもよい。

【0011】

R⁶で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」における置換基としては、R⁵およびR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基と同様のものが挙げられる。当該「アミノ基」はかかる置換基を1~2個有してしてもよい。

【0012】

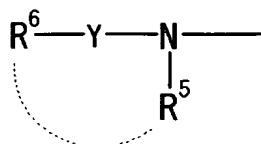
R⁵とR⁶が隣接する炭素原子および窒素原子と一緒に形成してもよい「環」としては、例えば、窒素原子以外に環構成原子として酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1~2個含んでいてもよい、5~7員の飽和又は不飽和含窒素複素環(例、ピロリジン-2-オン、チアゾリジン-2-オン、チアゾリジン-4-オン、オキサゾリジン-2-オン、オキサゾリジン-4-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-4-オン、ピペリジン-2-オン、チアジナン-4-オン、チオモルホリン-3-オン、アゼパン-2-オン、ジヒドロピロール-2-オン、ジヒドロピリジン-2-オン、ピリ

ジン-2-オン、テトラヒドロアゼピン-2-オン、ジヒドロアゼピン-2-オン等)等が挙げられる。当該「含窒素複素環」が有する複素原子は好ましくは1~2種である。この「環」は、オキシ基の他に更に置換基を有していてもよく、当該「置換基」としては、R⁵およびR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基と同様のものが挙げられる。当該「置換基」の数は、例えば1~5個(好ましくは1~3個、更に好ましくは1~2個)である。

【0013】

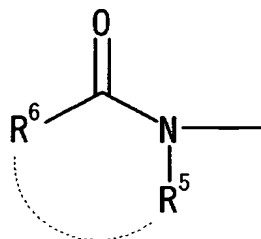
前記式中の環A⁰がR⁰以外に更に有していてもよい置換基、前記式中の環Aが式

【化19】



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で示される基以外に更に有していてもよい置換基、および前記式中の環A'が式

【化20】



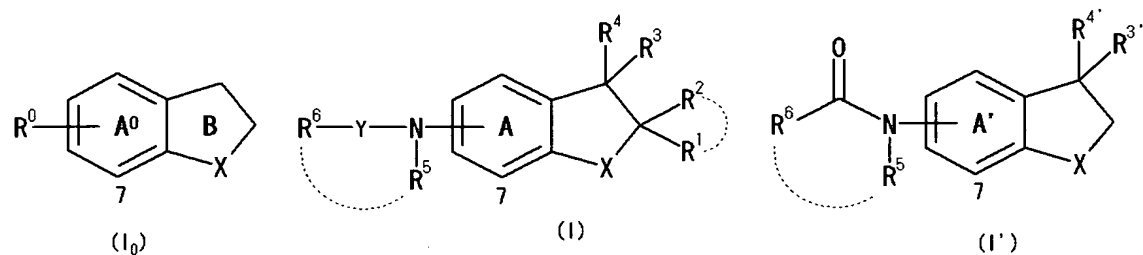
(式中、各記号は前記と同意義を示す)で示される基以外に更に有していてもよい置換基(以下、これらをまとめて単に環A等が更に有していてもよい置換基と称する場合がある。)としては、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」が挙げられる。当該「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、それぞれR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられ

る。

なかでも、置換されていてもよいアルキル基、ヒドロキシ基、およびアミノ基が好ましい。当該「置換されていてもよいアルキル基」のアルキル基としては、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）が好ましい。

特に、かかる置換基が式(I₀)、式(I)、および式(I')中に示す縮合複素環の7位（次式中、数字の7で示す。）に置換する場合、置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基もまた好ましい。当該「置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基」の「 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基」としては、例えばベンジル、 α -メチルベンジル等が挙げられ。その置換基としてはR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基と同様の基が挙げられる。

【化21】



環A等が更に有していてもよい「置換基」の数は、例えば1～3個（好ましくは2～3個）である。置換基が複数個である場合、これらの置換基の全てが置換されていてもよいアルキル基であるか、あるいは少なくとも1つが置換されていてもよいアルキル基であり、残りがヒドロキシ基またはアミノ基であることが好ましい。

【0014】

前記式中の環Bで示される「置換されていてもよい5員複素環」の置換基としては、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、および「置換されていてもよいアミノ基」、ならびに「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいメルカプト基」が挙げられる。

環Bはかかる置換基を1～5個（好ましくは2～4個）有していてもよい。環Bが無置換である場合、環A、環A₀、および環A'は、それぞれ式(I₀)、式(I)、および式(I')中に示す縮合複素環の7位に、前記した「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基」が置換していることが好ましい。

当該「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、および「置換されていてもよいアミノ基」としては、それぞれR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、および「置換されていてもよいアミノ基」と同様の基が挙げられる。

当該「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、5～14員複素環基が好ましい。かかる5～14員複素環基としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1～3種を少なくとも1個（好ましくは1～4個）含む5～14員複素環基（芳香族複素環基、飽和又は不飽和の非芳香族複素環基）等が挙げられる。

当該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1～4個）を含む5～14員（好ましくは5～10員）の芳香族複素環基等が挙げられる。具体的には、チオフエン、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、オキサゾール、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環から任意の水素原子を1個除いてできる基等が挙げられる。その例としては、2-, 3-又は4-ピリ

ジル、2-、3-、4-、5-又は8-キノリル、1-、3-、4-又は5-イソキノリル、1-、2-又は3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニル、2-又は3-チエニル等が挙げられる。

当該「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニルのような3～8員（好ましくは5又は6員）の飽和または不飽和の非芳香族複素環基等が挙げられる。

当該「置換されていてもよい複素環基」の置換基としては、R⁵およびR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基と同様のものが挙げられる。

当該「置換されていてもよいメルカプト基」の置換基としては、R⁵およびR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基と同様のものが挙げられる。

これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個（好ましくは1～4個、さらに好ましくは1～2個）置換していてもよい。

あるいは、これらの置換基は、一緒になって環または結合を形成してもよい。すなわち、環Bで示される「置換されていてもよい5員複素環」の5員複素環は、飽和又は不飽和であってよく、その例としては、ジヒドロピロール、エテン、ピロール、ジヒドロチオフェン、チオフェン、ジヒドロフラン、およびフラン等が挙げられる。

【0015】

前記式中のR¹、R²、R³、R^{3'}、およびR⁴で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいメルカプト基」および「置換されていてもよいアミノ基」は、環Bで示される「置換されていてもよい5員複素環」の置換基として前記したこれらの基と同様である。

R¹、R²、R³、およびR^{3'}としては、なかでも、水素原子、C₁₋₄アル

キル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）等がそれぞれ好ましい。R³ および R^{3a} については、水素原子等が更に好ましい。

また、R⁴ としては、なかでも、置換されていてもよいアリール基、および置換されていてもよい複素環基等が好ましい。

当該「置換されていてもよいアリール基」（および R^{4'} で示される「置換されていてもよいアリール基」）の「アリール基」としては、例えば C₆₋₁₄ アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、アンスリル等）等が挙げられる。当該「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、環 B で示される「置換されていてもよい 5 員複素環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様である。

当該「置換されていてもよい複素環基」（および R^{4'} で示される「置換されていてもよい複素環基」）の複素環基は、環 B で示される「置換されていてもよい 5 員複素環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様である。

【0016】

または R¹ と R² が隣接する炭素原子と一緒に形成してもよい「置換されていてもよい環」の環としては、3～8 員の同素または複素環が挙げられる。

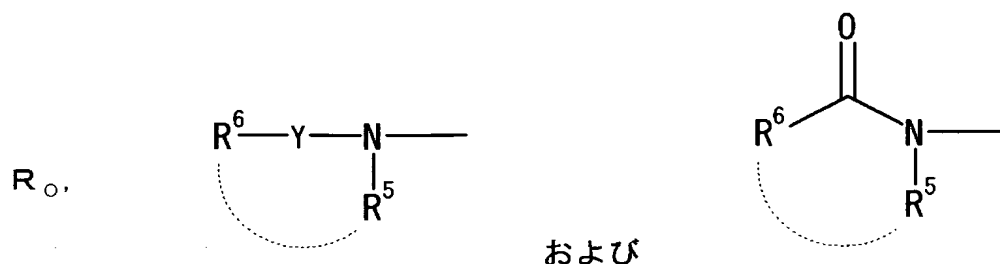
「3～8 員の同素環」としては、例えば C₃₋₈ シクロアルカン等が挙げられる。

「3～8 員の複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む 3～8 員複素環（例、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン等）が挙げられる。

R¹ と R² は隣接する炭素原子と一緒に形成してもよい「置換されていてもよい環」の「置換基」としては、前記 R⁵ および R⁶ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが同個数用いられる。

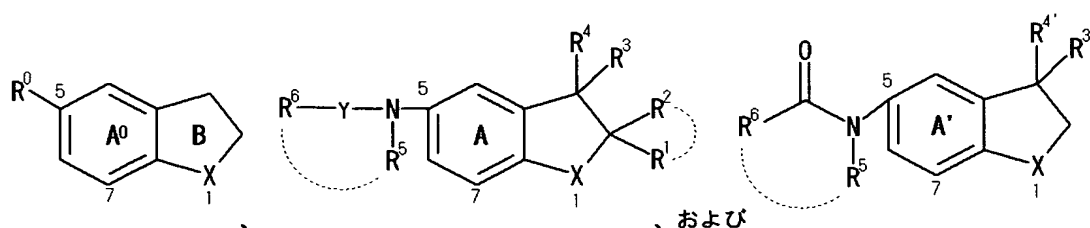
【0017】

【化 2 2】



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で示される基は、それぞれ式 (I₀)、式 (I)、および式 (I') 中に示す縮合複素環の 5 位に置換していることが好ましい。すなわち、それぞれ式 (I₀)、式 (I)、および式 (I') で表される化合物としては、それぞれ、

【化 2 3】



(式中、環近傍の数字は、位置番号を示す)
が好ましい。

【0018】

式 (I₀)、式 (I)、および式 (I') で表される化合物 (以下、これらをまとめて化合物 (I) 等と略記する場合がある。) の塩としては、当該化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基 (例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等) や有機塩基 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等) などの塩が挙げられる。

一方、化合物 (I) 等がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸 (例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ト

リフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

化合物 (I) 等のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こすか、あるいは胃酸等により加水分解などを起こして当該化合物に変化する化合物をいう。かかるプロドラッグとしては、化合物 (I) 等のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 (I) 等のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ; 化合物 (I) 等の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) 等の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 本発明の化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、本発明の化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) 等から製造することができる。

また、かかるプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) 等に変化するものであってもよい。

【0019】

次に、本発明の化合物 (I) 等の製造法について説明する。

本発明の化合物 (I) 等は以下に示す方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

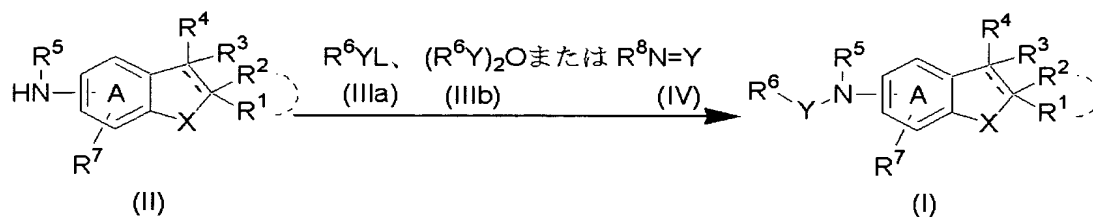
以下の反応式の略図中の化合物の各記号は特に断りのない限り前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば、化合物 (I) 等と同様のものが挙げられる。

【0020】

化合物 (I) は、次の反応式 1 に記載の方法によって製造することができる。

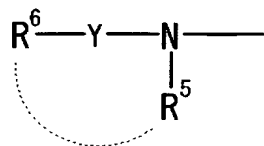
反応式 1

【化 2 4】



反応式 1 中、L は脱離基を示し、R⁷ は環 A が式

【化 2 5】



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で示される基またはそれに対応する基以外に更に有していてもよい置換基を示し、R⁸ は R⁶ で示される置換されていてもよいアミノ基から >NH 基を除いた基を示し、他の記号は前記と同意義である。

化合物 (I) は、化合物 (II) を、化合物 (IIIa)、化合物 (IIIb) または化合物 (IV) と、所望により塩基または酸の存在下で反応させることにより製造できる。

化合物 (IIIa)、化合物 (IIIb) または化合物 (IV) は、市販品にて入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

L で示される「脱離基」としては、例えばヒドロキシ、ハロゲン原子 (例えば

、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁—5アルキルスルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等)、置換されていてもよいC₆—10アリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい2-チオベンゾチアゾール等が挙げられる。

化合物(IIIa)、化合物(IIIb)または化合物(IV)の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約1.0ないし10モル、好ましくは約1.0ないし2.0モルである。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

「塩基」の使用量は、化合物(II)に対し、約0.1ないし10当量、好ましくは0.8ないし2当量である。

「酸」の使用量は、化合物(II)に対し、約0.1ないし10当量、好ましくは0.8ないし3当量である。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどの

ハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリンなどの含窒素芳香族炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は約 -40 ないし 150°C 、好ましくは 0 ないし 100°C である。反応時間は通常5分ないし24時間、好ましくは10分ないし5時間である。

以上のようにして得られた生成物 (I) は常法に従って反応混合物から単離でき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

別法として、化合物 (II) と化合物 (IIIa) とを、適当な縮合剤の存在下反応させても良い。

化合物 (IIIa) の使用量は、化合物 (II) 1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは、約0.8ないし約2.0モルである。

「縮合剤」としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (WSC) 塩酸塩等のN, N'-ジカルボイミド類、N, N'-カルボニルイミダゾール等のアゾライト類、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、シアノリン酸ジエチル、オキシ塩化リン、無水酢酸等の脱水剤、2-クロロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-クロロメチルピリジニウムヨージド等の2-ハロゲノピリジニウム塩などが用いられる。

縮合剤の使用量は、化合物 (II) 1モルに対し、約0.8ないし約5.0モル、好ましくは、約1.0ないし約3.0モルである。

また所望により、縮合剤とともに、塩基を共存させて反応させてもよい。「塩基」としては、例えば酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (HOBt) -水和物などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (II) 1モルに対し、約0.5ないし約5.0モル、好ましくは、約2.0ないし約3.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドヘキサメチルホスホリクトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、無水酢酸等の酸無水物類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

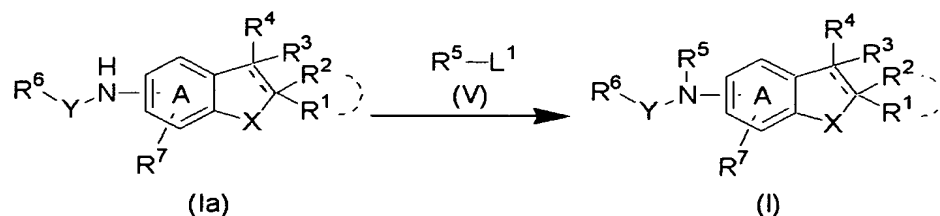
生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の方法（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

【0021】

R⁵が置換されていてもよいアルキル基の場合、化合物 (I) は、次の反応式2に記載の方法によっても製造できる。

反応式2

【化26】



反応式2中、L¹は脱離基であり、他の記号は前記と同意義である。

L¹で示される「脱離基」としては、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよいC₁-5アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ

、トリクロロメタンスルホニルオキシ等)、置換されていてもよいC₆-10アリアルスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換されていてもよいC₆-10アリアルスルホニルオキシ」としては、例えばC₁-6アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C₁-6アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆-10アリアルスルホニルオキシ(例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等)等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

化合物(Ia)を、化合物(I)に対応するアルキル化剤(V)と、所望により塩基の存在下で反応させる。

アルキル化剤(V)の使用量は、化合物(Ia)1モルに対し約1.0ないし約10.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、トリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(Ia)1モルに対し約1.0ないし約10.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、

ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

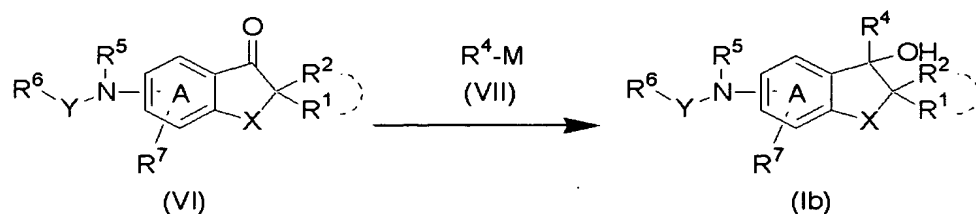
反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。

【0022】

また化合物(I)に包含される化合物(Ib)は、次の反応式3に記載の方法によっても製造できる。

反応式3

【化27】



反応式3中、Mは金属を示し、他の記号は前記と同意義である。

式中、R⁴-Mで表される有機金属化合物(VII)は市販品にて入手でき、また、自体公知の方法、例えば第4版実験化学講座、25(日本化学会編)、丸善株式会社に記載の方法によっても製造できる。

反応式3に示すように、化合物(Ib)は、化合物(VI)を有機金属化合物(VI)と反応させることにより得られる。

有機金属化合物(VII)としては、グリニャール試薬や有機リチウム試薬が好ましい。

化合物(VII)の使用量は、化合物(VI)1モルに対し、約0.8ないし約3.0モル、好ましくは、約1.0ないし約1.0モルである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である

。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、クロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が用いられる。

反応時間は通常約10分ないし約24時間、好ましくは約30分ないし約5時間である。反応温度は通常約-100ないし約120℃、好ましくは約-80ないし約60℃である。

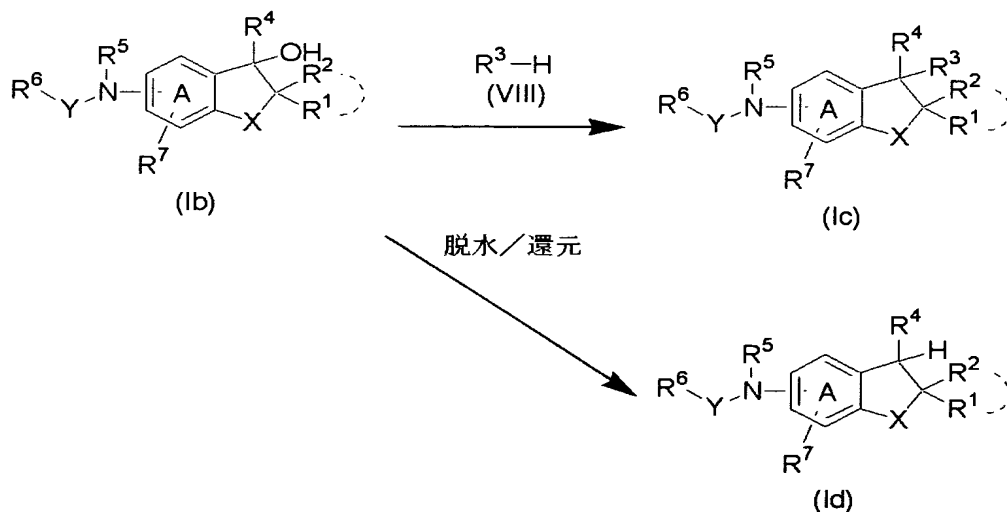
生成物は粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の方法（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

【0023】

化合物(I)に包含される化合物(Ic)および化合物(Id)は、反応式3に記載の方法等で製造された化合物(Ib)から、次の反応式4に記載の各方法によってそれぞれ製造できる。

反応式4

【化28】



反応式4中、各記号は前記と同意義である。

化合物 (Ib) を、公知の、アシル化反応、エーテル化反応、アミノ化反応、ハロゲン化反応、アルキル化反応のそれぞれ単独あるいはその2つ以上を組み合わせた反応に付し、化合物 (Ic) を製造できる。

例えば R³ がアルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、フェノキシ等) の場合、化合物 (Ib) をアルコール (例、メタノール、エタノール、フェノール等) と酸触媒存在下反応させることにより化合物 (Ic) が得られる。

「酸触媒」としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、塩化亜鉛等のルイス酸などが用いられる。

アルコールの使用量は、化合物 (Ib) 1モルに対し、約0.8モルないし過剰量である。酸触媒の使用量は、それぞれ化合物 (Ib) 1モルに対し、約0.1ないし約100モル、好ましくは、約0.1ないし約50モルである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドヘキサメチルホスホリクトリアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は通常約0ないし約200℃、好ましくは約25ないし約100℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段 (例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等) により容易に精製することができる。

また、化合物 (Id) は、化合物 (Ib) を還元的脱水反応に付すことにより製造

できる。

還元的脱水反応としては、自体公知の接触還元法、有機シリル試薬（アルキルシラン試薬等）を用いる方法等が挙げられる。

接触還元法では、化合物（Ib）を水素雰囲気下、金属触媒と反応させることにより化合物（Id）を製造できる。所望により適当な酸触媒を加えても良い。

「金属触媒」としては、ラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム付活性炭等が用いられる。「金属触媒」の使用量は、それぞれ化合物（Ib）に対して、通常約 0.1 ないし約 1000 重量％、好ましくは約 1 ないし約 20 重量％である。

「酸触媒」としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸などが用いられる。「酸触媒」の使用量は、それぞれ化合物（Ib）1 モルに対し、約 0.1 ないし過剰量である。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、酢酸等の有機酸類、水等などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。水素圧は通常約 1 ないし約 100 気圧、好ましくは約 1 ないし約 5 気圧である。反応時間は通常約 30 分ないし約 48 時間、好ましくは約 1 ないし 24 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 120℃、好ましくは約 20 ないし約 80℃である。

生成物は触媒を除いた後、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

有機シリル試薬（アルキルシラン試薬）を用いる方法では、化合物（Id）は、化合物（Ib）をアルキルシラン試薬および酸と反応させることにより製造できる。

アルキルシラン試薬としては、例えば、トリエチルシラン、フェニルジメチル

シラン等が用いられる。「アルキルシラン試薬」の使用量は、それぞれ化合物 (Ib) 1モルに対し、約0.8ないし約20モル、好ましくは、約1ないし約5モルである。

酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸が用いられる。酸の使用量は、それぞれ化合物 (Ib) 1モルに対し、約0.1ないし過剰量である。

本反応は、無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類等などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

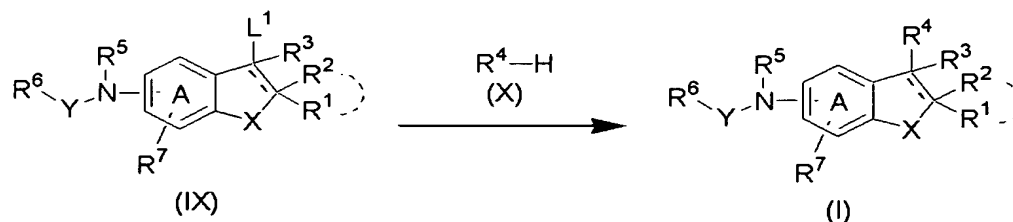
生成物は常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の方法（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

【0024】

R^4-H で表される化合物 (X) が、アミン類、アルコール類、チオール類、フェノール類もしくはチオフェノール類の場合、このような化合物 (X) に対応する化合物 (I) は、次の反応式5に記載の方法によっても製造できる。

反応式5

【化29】



反応式5中、各記号は前記と同意義である。

R^4-H で表される化合物 (X) は市販品にて入手でき、また、自体公知の方法によっても製造できる。

反応式 4 に従い、化合物 (I) は、化合物 (IX) と化合物 (X) を酸触媒存在下あるいは塩基存在下反応させることにより得られる。

化合物 (X) の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し約 1 モルないし約 50 モルである。好ましくは、約 1 ないし約 5 モルである。

「酸触媒」としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、塩化亜鉛等のルイス酸などが用いられる。

「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基性塩類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第 3 級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。

酸触媒の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し約 0.1 モルないし過剰量である。好ましくは、約 0.1 ないし約 50 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し約 1.0 ないし 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 2.0 モルである。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好まし

い。

反応時間は通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 30 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常 -20 ないし 200℃、好ましくは 0 ないし 150℃である。

前記反応に代え、光延反応（シンセシス（Synthesis）、1981 年、第 1～27 頁）を用いることもできる。

反応は、化合物（X）と化合物（IX）中、L¹が OH である化合物とを、アゾジカルボキシレート類（例、ジエチルアゾジカルボキシレートなど）およびホスフィン類（例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなど）の存在下反応させる。

化合物（X）の使用量は、化合物（IX）1 モルに対し、約 1.0 ないし 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 2.0 モルである。

「アゾジカルボキシレート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物（IX）1 モルに対し、約 1.0 ないし 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 2.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常 5 分ないし 48 時間、好ましくは 30 分ないし 24 時間である。反応温度は通常 -20 ないし 200℃、好ましくは 0 ないし 100℃である。

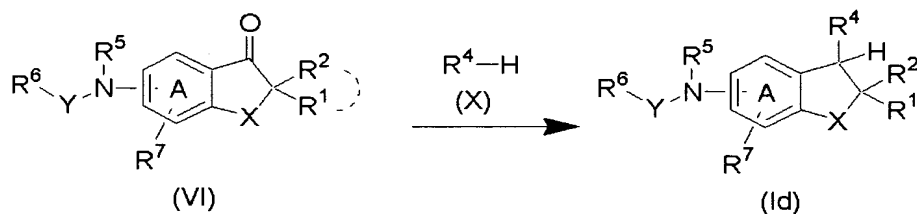
生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

【0025】

R⁴ が置換されていてもよいアミノ基である場合、化合物 (I) に包含される下記化合物 (Id) は、次の反応式 6 に記載の還元的アミノ化反応によっても製造できる。

反応式 6

【化 30】



反応式 6 中、R⁴ は置換されていてもよいアミノ基であり、他の記号は前記と同意義である。

化合物 (Id) は化合物 (VI) とアミンである化合物 (X) とを縮合させ、還元剤で還元することにより製造される。

化合物 (X) の使用量は、化合物 (VI) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

「還元剤」としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物類、ボランテトラヒドロフラン錯体等のボラン類、トリエチルシラン等のヒドロシラン類、あるいはギ酸等が用いられる。また所望により還元剤とともに酸触媒を加えても良い。酸触媒としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類、酢酸、プロピオン酸、トリフロオロ酢酸等の有機酸類、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸類等が用いられる。

「還元剤」の使用量は、それぞれ化合物 (VI) 1 モルに対し、約 0.25 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 2.0 モルである。

用いる酸触媒の量は、例えば鉱酸類の場合、通常化合物 (VI) 1 モルに対し約 1 ないし約 100 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒と

しては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

反応は、化合物(VI)と化合物(X)とを縮合後、還元剤で還元するかわりに、水素雰囲気下種々の触媒を共存させた接触水素化反応によっても製造される。使用される触媒としては、酸化白金、白金付活性炭、パラジウム付活性炭、ニッケル、銅-クロム酸化物、ロジウム、コバルト、ルテニウム等が用いられる。触媒の使用量は、化合物(VI)に対して約0.1ないし約1000重量%、好ましくは約1ないし約1000重量%である。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約0ないし約120℃、好ましくは約20ないし約80℃である。

生成物は常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することができる。

【0026】

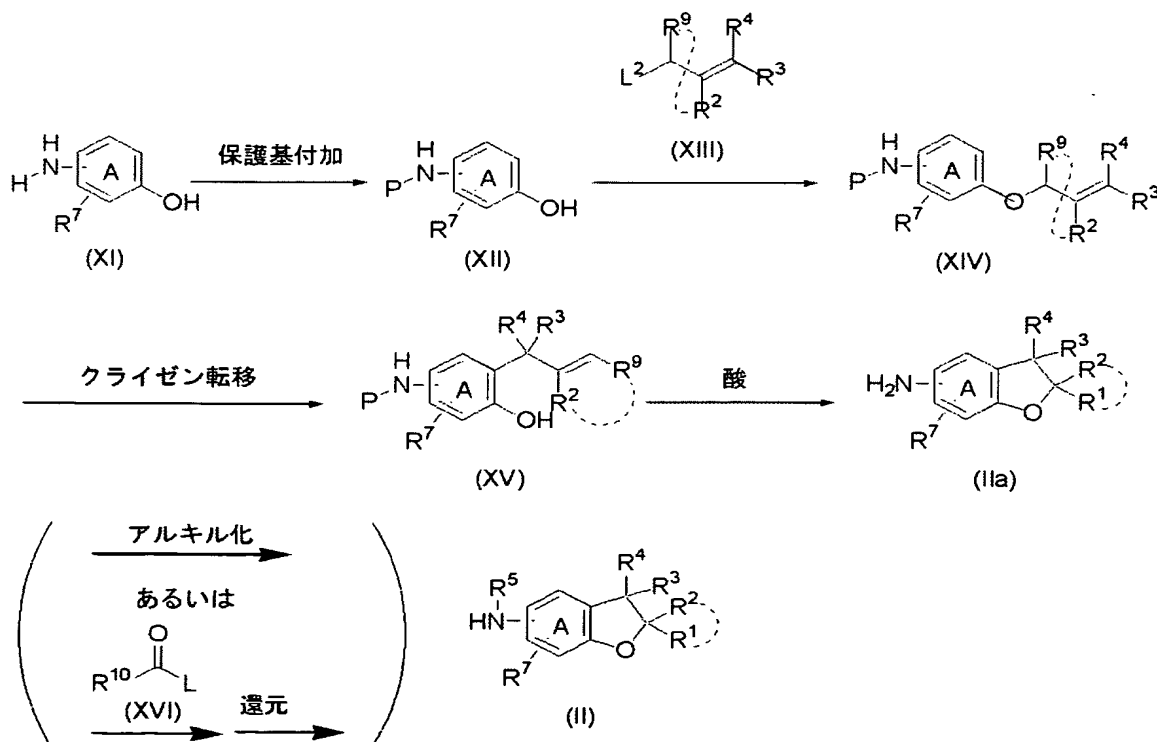
上記化合物 (I I) は、自体公知の方法、例えば特開平 5-140142 号公報等に記載の方法またはそれらに準じた方法等により製造される。

また、化合物 (I I) に包含されるジヒドロベンゾフラン誘導体である化合物 (IIa) は、自体公知の方法、例えば W02003-004485 に記載の方法と同様に、下記の反応式 7 または 8 に記載の方法によって製造することができる。さらに、必要に応じて、公知の方法を用いて、化合物 (IIa) から、化合物 (I I) に包含される他の化合物を製造することもできる。

【0027】

反応式 7

【化 3 1】



反応式 7 中、L² は脱離基、R⁹ は水素原子または R¹ からメチレンを 1 つ除いた基を示す。R¹⁰ は R⁵ からメチレンを 1 つ除いた基を示す。他の記号は前記と同意義である。

得られた化合物 (IIa) は必要に応じてアルキル化反応に付することができる。アルキル化反応は、化合物 (IIa) を目的の化合物 (I I) に対応するアルキル化剤と、所望により塩基の存在下で反応させることで行うことができる。

アルキル化剤の使用量は、化合物 (IIa) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (IIa) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約 30 分ないし約 48 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 200℃、好ましくは約 0 ないし約 150℃である。

別法として、化合物 (IIa) と化合物 (XVI) とを、所望により塩基または酸の

存在下反応させ、合成したアシルアミド体を還元剤で還元する方法を用いることもできる。

化合物 (XVI) の使用量は、化合物 (IIa) 1 モルに対し、約 1.0 ないし 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 2.0 モルである。

「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基類等が挙げられる。

「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

「塩基」の使用量は、化合物 (IIa) に対し、約 0.1 ないし 10 当量、好ましくは 0.8 ないし 2 当量である。

「酸」の使用量は、化合物 (IIa) に対し、約 0.1 ないし 10 当量、好ましくは 0.8 ないし 3 当量である。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリンなどの含窒素芳香族炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は約 -20 ないし 150℃、好ましくは 0 ないし 100℃である。反応時間は通常 5 分ないし 24 時間、好ましくは 10 分ないし 5 時間である。

以上のようにして得られたアシルアミド体は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物類、ボランテトラヒドロフラン錯体等のボラン類等が用い

られる。

また、所望により還元剤とともに酸触媒を加えても良い。酸触媒としては、例えば、トリフルオロボランジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム等のルイス酸類等が用いられる。

還元剤の使用量は、それぞれアシルアミド体 1 モルに対し、約 0.25 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 5 モルである。

ルイス酸類の使用量は、それぞれアシルアミド体 1 モルに対し、約 0.25 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 5 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

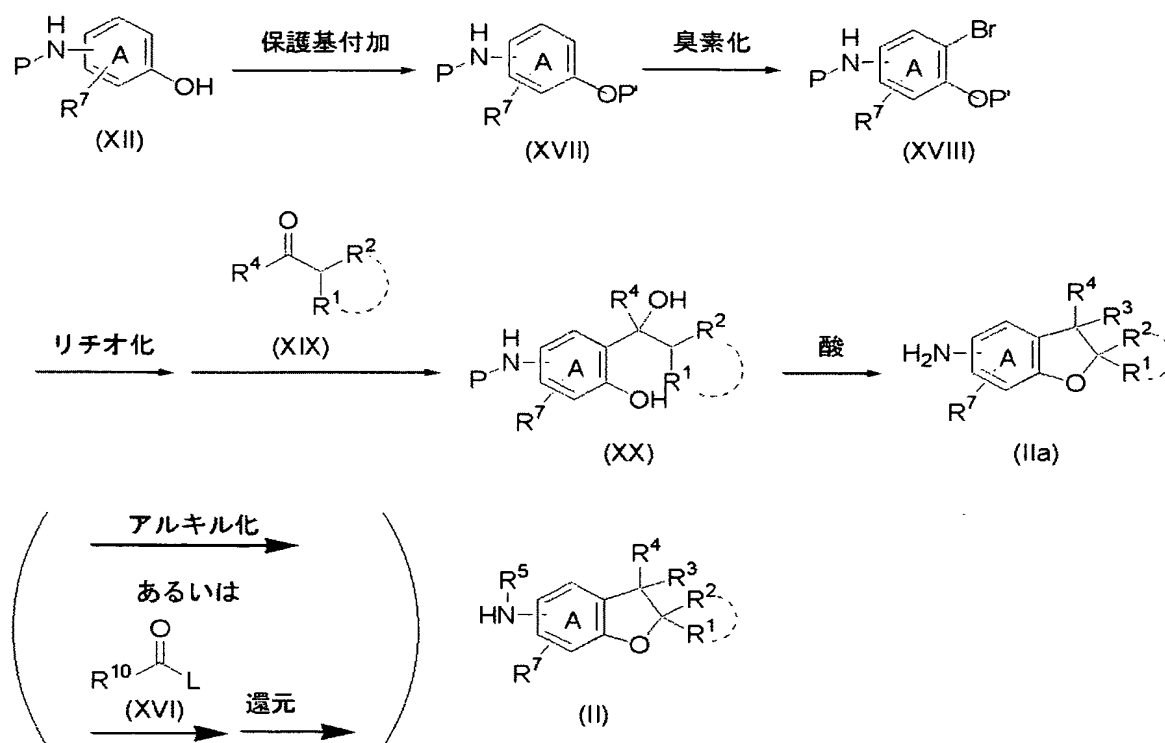
反応時間は通常約 30 分ないし約 24 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 16 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 150℃、好ましくは約 20 ないし約 100℃である。

以上のようにして得られた生成物 (II) は反応液のままか粗製物として反応式 (I) に記載の方法に用いることもできるが、公知の単離手段を用いて反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0028】

反応式 8

【化 3 2】



反応式 8 中、 P' はヒドロキシ基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義である。

化合物 (XVII) は、化合物 (XII) にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基付加反応を行うことによって製造される。

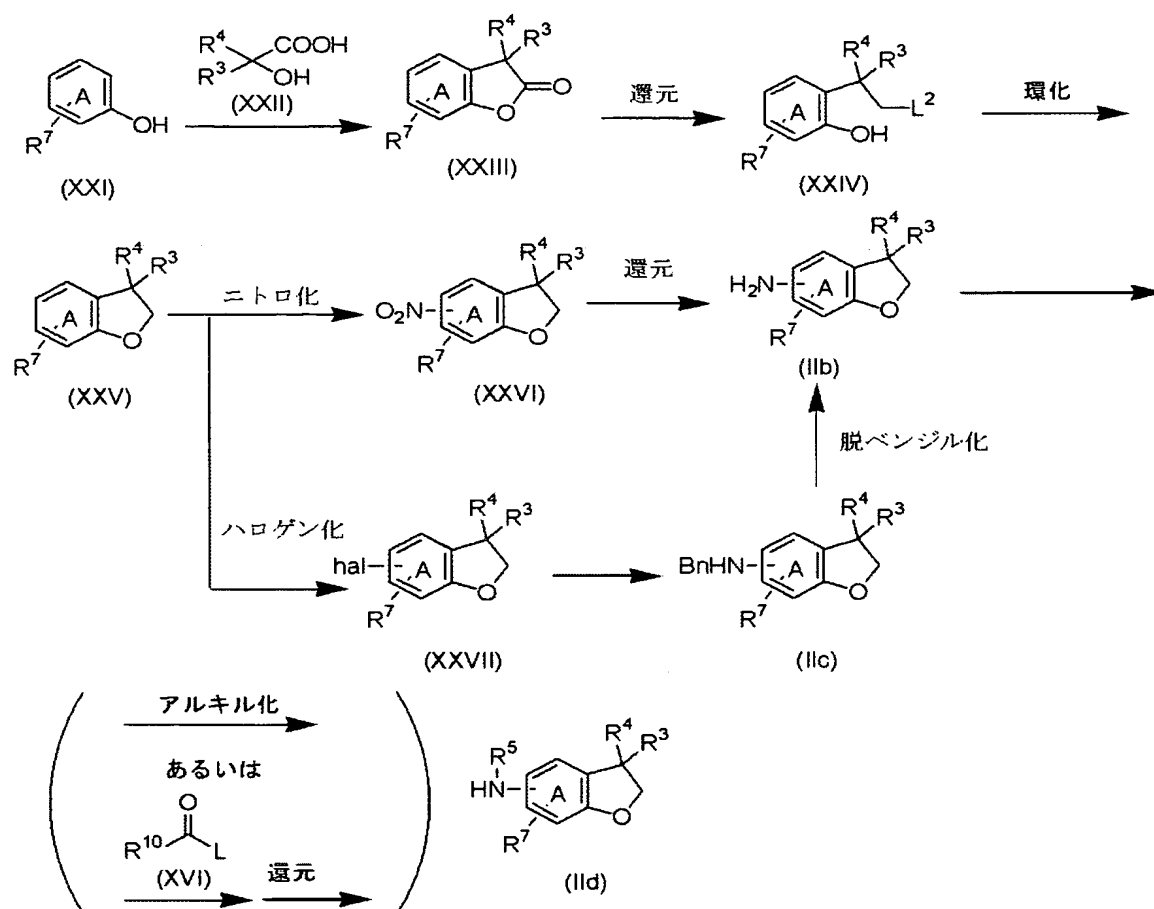
必要に応じて反応式 7 に記載の方法と同様に、化合物 (IIa) は次の反応に供される。

【0029】

また、化合物 (II) に包含される化合物 (IIb)、(IIc)、および (IId) は、以下の反応式 9 に記載の方法によっても製造される。

反応式 9

【化 3 3】



反応式 9 中、hal はハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を示し、各記号は前記と同意義である。

化合物 (XXIII) は化合物 (XXI) を化合物 (XXII) と酸条件下で反応させることによって製造できる。

化合物 (XXI) は市販品にて入手可能であり、また、自体公知の方法、例えば、第 4 版実験化学講座 20（日本化学会編）、第 111 ないし 185 頁、丸善株式会社、記載の方法およびそれに準じる方法に従っても製造できる。

化合物 (XXII) は市販品にて入手可能であり、また、自体公知の方法およびそれに準じる方法に従っても製造できる。

「酸」としては、塩化アルミニウム、塩化鉄、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル等のルイス酸、ポリリン酸、硫酸等の鉱酸、ト

リフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸などが用いられる。

用いる酸の量は、例えば鉍酸類の場合、通常化合物 (XXI) 1 モルに対し約 0.5 ないし約 100 モル、好ましくは約 10 ないし約 50 モルであり、例えばスルホン酸類の場合、通常化合物 (XXI) 1 モルに対し約 0.1 ないし約 20 モル、好ましくは約 0.1 ないし約 5 モルである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されない。例えば鉍酸類を用いる場合、溶媒としては、例えばシクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等の有機溶媒と水との混合溶媒または水が好ましい。

反応時間は通常約 30 分ないし約 24 時間、好ましくは約 30 分ないし約 6 時間である。反応温度は通常約 -78 ないし約 200℃、好ましくは約 -20 ないし約 150℃である。

生成物は粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段 (例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等) により容易に精製することもできる。

化合物 (XXIV) は化合物 (XXIII) を還元することによって製造される。

還元剤としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシamilボランなどのアルキルボラン類、ジボラン、などが挙げられる。

また、所望により還元剤とともに酸触媒を加えても良い。酸触媒としては、例えば、トリフルオロボランジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム等のルイス

酸類等が用いられる。

還元剤の使用量は、それぞれ化合物 (XXIII) 1 モルに対し、約 0.25 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 5 モルである。

ルイス酸類の使用量は、それぞれ化合物 (XXIII) 1 モルに対し、約 0.25 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 5 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約 30 分ないし約 24 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 16 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 150℃、好ましくは約 20 ないし約 100℃である。

以上のようにして得られた生成物 (XXIV) は公知の単離手段を用いて反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0030】

化合物 (XXV) は化合物 (XXIV) (例、L²がヒドロキシである化合物) をスルホナート、またはハロゲン化物に変換した上で、閉環反応に付して製造される。スルホナート化合物は化合物 (XXIV) と対応するスルホニルクロリド化合物 (例えば、ベンゼンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド、炭素数1-4のアルキルスルホニルクロリド例えばメタンスルホニルクロリドなど) とを、塩基の存在下に反応させることにより合成される。

スルホニルクロリド化合物の使用量は、それぞれ化合物 (XXIV) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 5 モルである。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基類等が挙げられる。

塩基の使用量は、それぞれ化合物 (XXIV) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5

0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 20 モルである。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリンなどの含窒素芳香族炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は約 -78 ないし 150℃、好ましくは -30 ないし 100℃ である。反応時間は通常 5 分ないし 24 時間、好ましくは 10 分ないし 5 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

【0031】

ハロゲン化物は化合物 (XXIV) とハロゲン化剤（例えば、三塩化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リンなどのリンハロゲン化物、ハロゲン、塩化チオニルなど）とを反応させることによって合成される。

化合物 (XXIV) 1 モルに対し、ハロゲン化剤の使用量は、約 1.0 ないし約 100 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドな

どのスルホキシド類の溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は約 0 ないし 2 0 0 ℃、好ましくは 1 0 ないし 1 0 0 ℃である。反応時間は通常 1 0 分ないし 2 4 時間、好ましくは 1 0 分ないし 5 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

【 0 0 3 2 】

化合物（XXV）はこのようにして得られたスルホナート化合物、またはハロゲン化物を塩基の存在下で閉環反応に付すことによっても合成される。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基類等が挙げられる。

塩基の使用量は、それぞれスルホナート化合物、またはハロゲン化物 1 モルに対し、約 1. 0 ないし約 5 0 モル、好ましくは約 1. 0 ないし約 2 0 モルである。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸エチルなどのエステル類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は約 - 1 0 ないし 2 5 0 ℃、好ましくは 0 ないし 1 2 0 ℃である。反応時間は通常 1 0 分ないし 6 時間、好ましくは 1 0 分ないし 2 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

【 0 0 3 3 】

別法として、光延反応（シンセシス（Synthesis）、1981年、第1～27頁）を用いることもできる。

この反応では、化合物中、 L^2 がOHである化合物 (XXIV) を、アゾジカルボキシレート類 (例、ジエチルアゾジカルボキシレートなど) およびホスフィン類 (例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなど) の存在下分子内閉環させ、化合物 (XXV) を得る。

「アゾジカルボキシレート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物 (XXIV) 1 モルに対し、約 1.0 ないし 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 2.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常 5 分ないし 48 時間、好ましくは 30 分ないし 24 時間である。反応温度は通常 -20 ないし 200℃、好ましくは 0 ないし 100℃である。

【0034】

また化合物 (XXVI) は化合物 (XXV) をニトロ化することにより合成できる。ニトロ化剤としては、例えば混酸、硝酸アセチル、発煙硝酸、硝酸カリウム、硝酸アンモニウム、ニトロニウムテトラフルオロボレート、ニトロニウムトリフルオロメタンスルホナートなどがあげられる。化合物 (XXV) 1 モルに対し、ニトロ化剤を約 1.0 ないし 約 50 モル好ましくは、約 1.0 ないし 約 10 モル用いる。本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の酸無水物、硫酸、硝酸等の鉱酸、ヘキサン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン

化炭素類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が用いられる。

反応時間は通常約 1 0 分ないし約 2 4 時間、好ましくは約 1 0 分ないし約 1 6 時間である。反応温度は通常約 - 1 0 ないし約 2 0 0 ℃、好ましくは約 - 1 0 ないし約 1 2 0 ℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

【 0 0 3 5 】

化合物 (IIb) は化合物 (XXVI) を還元し、所望によりアルキル化を行うことにより製造される。

還元を使用される還元剤としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシァミルボランなどのアルキルボラン類、ジボラン、または亜鉛、アルミニウム、錫、鉄などの金属類、ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）などが挙げられる。また水素添加触媒として例えばパラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒が用いられる。水素源としてはガス状水素のほかにギ酸、ギ酸アンモニウム、ヒドラジン等が用いられる。

「還元剤」の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (XXVI) 1 モルに対し、約 1. 0 ないし約 1 0 モル、好ましくは約 1. 0 ないし約 3. 0 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類、ジボランの場合、化合物 (XXVI) 1 モルに対し、約 1. 0 ないし約 1 0 モル、好ましくは約 1. 0 ないし約 5. 0 モル、金属類、アルカリ金属の場合、約 1. 0 ないし約 2 0 当量、好ましくは約 1. 0 ないし約 5. 0 当量、水素添加の場合、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒を化合物 (XXVI) に対して約 5 ないし 1 0 0 0 重量%、好ましくは約 1 0 ないし 3 0 0 重量%である。ガス状水素以外の水素源を用いる場合、化合物 (XXVI) 1 モルに対し、約 1. 0 ないし約 2 0 モル、好ましくは約 2. 0 ないし約 1 0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。ラネーニッケル、ラネーコバルト触媒を用いる際には副反応を抑えるために、さらにアンモニア等のアミン類を添加してもよい。

反応時間は用いる還元剤の種類や、量、あるいは触媒の活性や量によっても異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約0ないし約150℃、好ましくは約20ないし約100℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常1ないし100気圧である。

以上のようにして得られた生成物 (IIb) は公知の単離手段を用いて反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XXVII) は、化合物 (XXV) とハロゲン化試薬とを反応させることにより製造される。

「ハロゲン化試薬」としては、塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロこはく酸イミドやN-ブロモこはく酸イミド等のイミド類、ベンジルトリメチルアンモニウムトリプロミド等のハロゲン付加物類等が用いられる。「ハロゲン化試薬」の使用量は、化合物 (XXV) 1モルに対し約0.8ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N

ージメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、ニトロメタン等のニトロアルカン類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の芳香族アミン類、またはこれらの混合溶媒等が用いられる。

本反応は、所望により、塩基もしくはルイス酸もしくは鉄の存在下で行われる。

「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の三級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (XXV) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 10 モルである。

「ルイス酸」としては、例えば塩化鉄、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等が挙げられる。ルイス酸の使用量は、化合物 (XXV) 1 モルに対し約 0.01 ないし約 5 モルである。

「鉄」としては、鉄の使用量は、化合物 (XXV) 1 モルに対し約 0.01 ないし約 5 モルである。

反応温度は通常約 -50 ないし約 150℃、好ましくは約 -20 ないし約 100℃である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 12 時間である。

また、化合物 (XXI) のA環上にハロゲン原子が置換している場合は、ハロゲン化を行わずに化合物 (XXVII) を製造できる。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

化合物 (IIc) は化合物 (XXVII) とベンジルアミンとを、所望により塩基の存

在下反応させることにより製造される。必要に応じて例えば、銅、銅塩等の触媒を用いてもよく、またケミストリー レターズ (Chemistry Letters) 1983年、9 27-928頁に記載の方法に準じてパラジウムやニッケルなどの触媒と配位子 (例えば、ホスフィンやピリジン類など) を用いても良い。

ベンジルアミンの使用量は、化合物 (XXVII) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 5.0 モルである。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム第三ブトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

「塩基」の使用量は、化合物 (XXVII) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 5.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

「銅触媒」としては、銅、ハロゲン化銅 (CuI、CuBr、CuCl など)、酸化銅 (CuO) などが用いられる。

銅触媒の使用量は、化合物 (XXVII) 1 モルに対し約 0. 1 ないし約 1 0. 0 モル、好ましくは約 0. 5 ないし約 2. 0 モルである。

「配位子」としてはホスフィンが好ましく、トリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン、トリアルコキシホスフィン等が用いられ、パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムなどを用いても良い。

「ホスフィン」の使用量は、化合物 (XXVII) 1 モルに対し約 0. 0 0 1 ないし約 1 0. 0 モル、好ましくは約 0. 0 1 ないし約 1. 0 モルである。パラジウム触媒の使用量は、化合物 (XXVII) 1 モルに対し約 0. 0 0 1 ないし約 5. 0 モル、好ましくは約 0. 0 1 ないし約 0. 5 モルである。

反応時間は通常約 3 0 分ないし約 7 2 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 4 8 時間である。反応温度は通常約 - 2 0 ないし約 2 0 0 ℃、好ましくは約 0 ないし約 1 5 0 ℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段 (例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等) により容易に精製することもできる。

化合物 (IIb) は化合物 (IIc) を脱ベンジル化させることにより製造される。

脱ベンジル化反応は、自体公知の反応、たとえば T. W. グリーンによるプロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) (3 版、1 9 9 9 年)、(Protection for the Amino Group) の章に記載の方法などに従って行えばいい。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段 (例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等) により容易に精製することもできる。

化合物 (IIId) は必要に応じて、化合物 (IIa) から化合物 (IIb) を製造する操作と同様の方法により化合物 (IIb) から製造される。

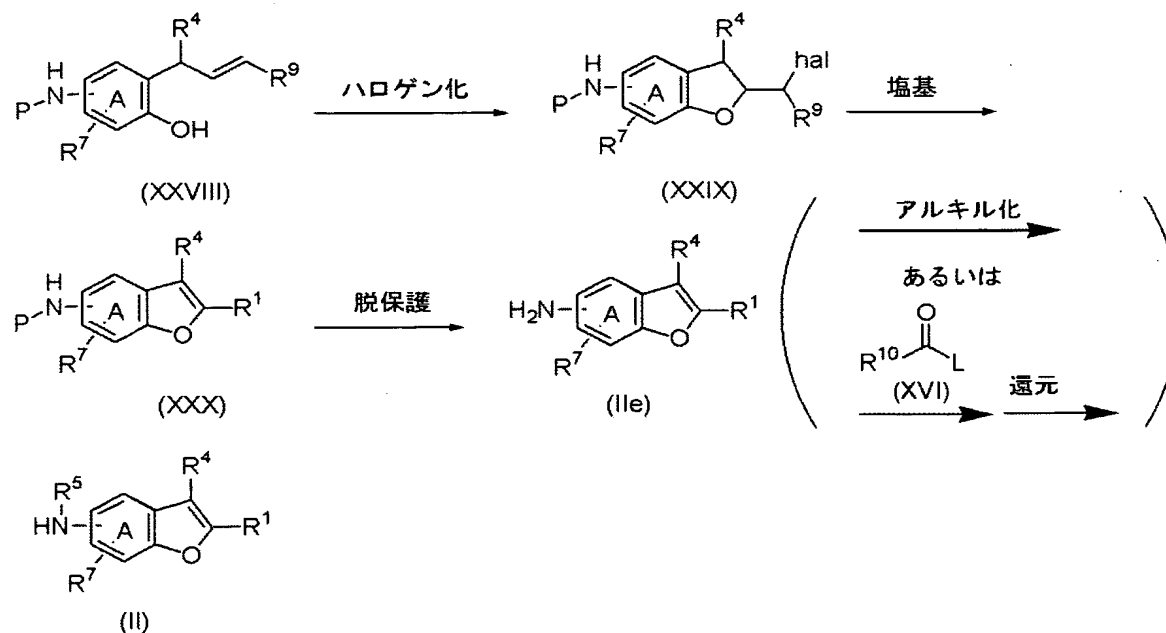
【0 0 3 6】

また、化合物 (II) に含有される化合物 (IIe) がベンゾフランの場合は、自

体公知の方法、例えばW02003-004485に記載の方法と同様に、以下の反応式 10 に記載の方法によっても製造される。必要に応じて化合物 (II) は化合物 (IIe) から製造される。

反応式 10

【化 3 4】



反応式 10 中、記号は前記と同意義である。

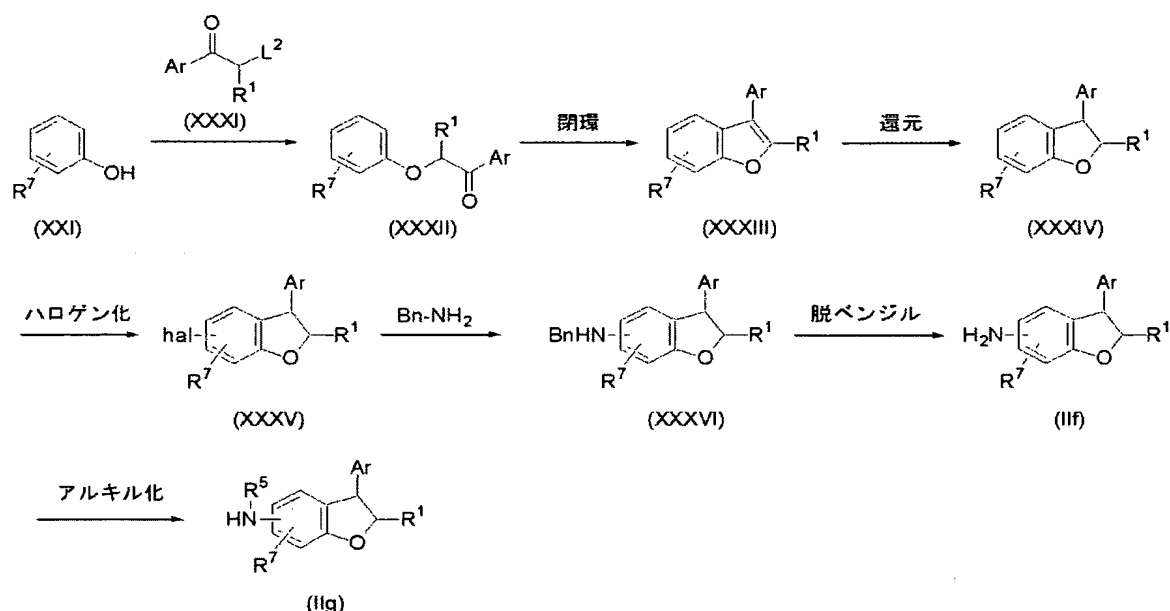
化合物 (II) は必要に応じて、化合物 (IIa) から化合物 (IIb) を製造する操作と同様の方法により化合物 (IIe) から製造される。

【0037】

R^3 が芳香環の時、化合物 (II) に含有される化合物 (IIf) および化合物 (Ig) は、以下の反応式 11 に記載の方法によっても製造される。

反応式 11

【化 3 5】



反応式 11 中、Ar は置換されても良い芳香環（例、ベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環、フラン環、チオフェン環等）、L² は脱離基を示し、各記号は前記と同意義である。

化合物 (XXXI) は、市販のもの、また自体公知の方法によっても製造される。

化合物 (XXXII) は、化合物 (XXI) と化合物 (XXXI) を、所望により塩基の存在下反応させることにより製造される。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

化合物 (XXXI) の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し、約 0.7 ないし約

5. 0モル、好ましくは約1. 0ないし約3. 0モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XXI) 1モルに対し約0. 8ないし約5. 0モル、好ましくは約1. 0ないし約3. 0モルである。また、所望により、塩基とともに第4級アンモニウム塩を共存させて反応させることによっても製造されうる。

「第4級アンモニウム塩」としては、例えば、テトラブチルアンモニウムヨード等が挙げられる。

第4級アンモニウム塩の使用量は、化合物 (XXI) 1モルに対し約0. 1ないし約2. 0モル、好ましくは約0. 5ないし約1. 0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約96時間、好ましくは約1時間ないし約72時間である。反応温度は通常約0ないし約120℃、好ましくは約0ないし約60℃である。

前記反応に代え、光延反応 (シンセシス (Synthesis)、1981年、第1ないし27頁) を用いることもできる。

反応は、化合物 (XXI) と L^2 がOHである化合物 (XXXI) とを、アゾジカルボキシレート類 (例、ジエチルアゾジカルボキシレート等) およびホスフィン類 (例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等) の存在下反応させる。

化合物 (XXXI) の使用量は、化合物 (XXI) 1モルに対し、約0. 8ないし約5. 0モル、好ましくは約1. 0ないし約3. 0モルである。

「アゾジカルボキシレート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物 (XXI) 1モルに対し、約0. 8ないし約5. 0モル、好ましくは約1. 0ないし約3. 0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の方法（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

化合物(XXXIII)は、化合物(XXXII)を自体公知の環化反応に付すことにより製造される。

この環化反応には、酸を用いる。

「酸」としては、塩化アルミニウム、塩化鉄、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル等のルイス酸、ポリリン酸、硫酸等の鉱酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸、ゼオライト、アンバーリスト、モンモリロナイトなどの酸性樹脂・粘土などが用いられる。

「酸」の使用量は、それぞれ化合物(XXXII)に対し触媒量ないし過剰量、好ましくは化合物(XXXII)1モルに対し約0.8ないし約5モルである。酸性樹脂・粘土については、化合物(XXXII)1グラムに対し約0.1ないし50グラム、好ましくは1ないし5グラムである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタ

ン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類二硫化炭素、ニトロメタン等のニトロアルカン類、ニトロベンゼン等のニトロアリアル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭素類、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約96時間、好ましくは約30分ないし約16時間である。反応温度は通常約-70ないし約200℃、好ましくは約-20ないし約150℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

化合物(XXXIII)は化合物(XXXII)を還元することにより製造される。

還元反応は、自体公知の反応、たとえば水素雰囲気下、パラジウム炭素などの触媒を用いて行い、生成物は触媒を除去後、反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

化合物(XXXV)は、化合物(XXXIV)とハロゲン化試薬とを反応させることにより製造される。

「ハロゲン化試薬」としては、塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロこはく酸イミドやN-ブロモこはく酸イミド等のイミド類、ベンジルトリメチルアンモニウムトリプロミド等のハロゲン付加物類等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物(XXXIV) 1モルに対し約0.8ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N, N

ージメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類、ニトロメタン等のニトロアルカン類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の芳香族アミン類、またはこれらの混合溶媒等が用いられる。

本反応は、所望により、塩基もしくはルイス酸もしくは鉄の存在下で行われる。

「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の三級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (XXXIV) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 10 モルである。

「ルイス酸」としては、例えば塩化鉄、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等が挙げられる。ルイス酸の使用量は、化合物 (XXXIV) 1 モルに対し約 0.01 ないし約 5 モルである。

「鉄」としては、鉄の使用量は、化合物 (XXXIV) 1 モルに対し約 0.01 ないし約 5 モルである。

反応温度は通常約 -50 ないし約 150℃、好ましくは約 -20 ないし約 100℃である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 12 時間である。生成物は、反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

また、化合物 (XXI) のベンゼン環上にハロゲン原子が置換している場合は、ハロゲン化を行わずに化合物 (XXXV) を製造できる。

化合物 (XXXVI) は、化合物 (XXXV) とベンジルアミンを、所望により塩基の存

在下反応させることにより製造される。必要に応じて例えば、銅、銅塩等の触媒を用いてもよく、またケミストリー レターズ (Chemistry Letters) 1983年、9 27-928頁に記載の方法に準じてパラジウムやニッケルなどの触媒と配位子 (例えば、ホスフィンやピリジン類など) を用いても良い。

ベンジルアミンの使用量は、化合物 (XXXV) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 5.0 モルである。

該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム第三ブトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (XXXV) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 5.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

銅触媒としては、銅、ハロゲン化銅 (CuI、CuBr、CuCl など)、酸化銅 (CuO) などが用いられる。

銅触媒の使用量は、化合物 (XXXV) 1 モルに対し約 0.1 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 2.0 モルである。

配位子としてはホスフィンが好ましく、トリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン、トリアルコキシホスフィン等が用いられ、パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムなどを用いても良い。

ホスフィンの使用量は、化合物 (XXXV) 1 モルに対し約 0.001 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 0.01 ないし約 1.0 モルである。パラジウム触媒の使用量は、化合物 (XXXV) 1 モルに対し約 0.001 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 0.01 ないし約 0.5 モルである。

反応時間は通常約 30 分ないし約 72 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 48 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 200℃、好ましくは約 0 ないし約 150℃である。生成物は、反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段 (例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等) により容易に精製することができる。

化合物 (II_f) は、化合物 (XXXVI) を脱ベンジルすることにより製造される。

脱ベンジル化反応は、自体公知の反応、たとえば、T.W. グリーンによるプロテクトティブグループス イン オーガニック シンセシス 第3版の Protection of the Amino Group の章に記載の方法に準じて行っても良い。生成物は、反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段 (例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等) により容易に精製することができる。

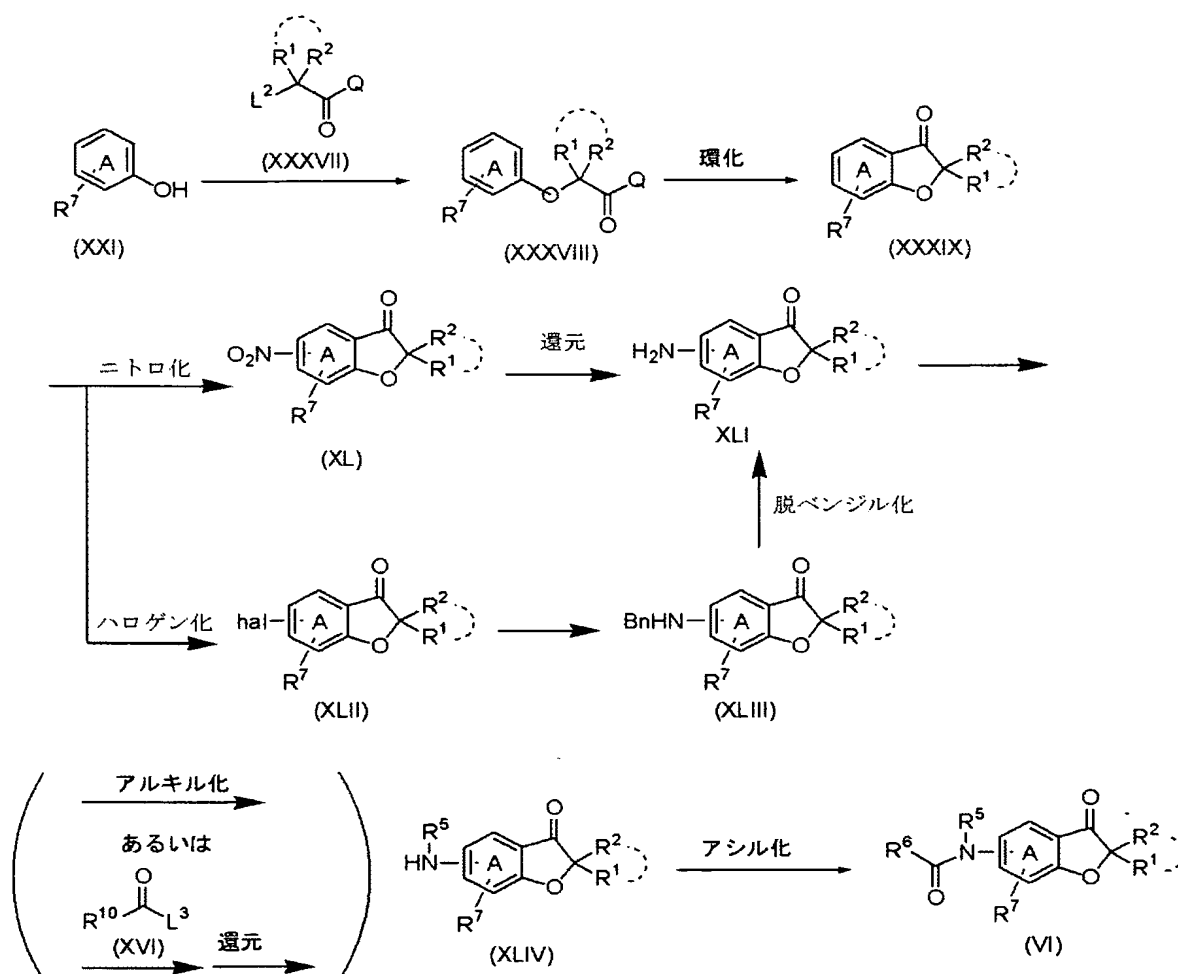
化合物 (II_g) は必要に応じて、化合物 (II_a) から化合物 (II_b) を製造する操作と同様の方法により化合物 (II_f) から製造される。

【0038】

また、化合物 (VI) がベンゾフランの場合は、以下の反応式 12 に記載の方法によっても製造される。

反応式 12

【化 36】



反応式 12 中、 $-CO-Q$ で示される基はカルボン酸またはその反応性誘導体を示し、他の記号は前記と同意義である。

化合物 (XXXVIII) は、化合物 (XXI) と化合物 (XXXVII) を、所望により塩基の存在下反応させることにより製造される。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナト

リウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

化合物 (XXXVII) の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。また、所望により、塩基とともに第 4 級アンモニウム塩を共存させて反応させることによっても製造されうる。

「第 4 級アンモニウム塩」としては、例えば、テトラブチルアンモニウムヨージド等が挙げられる。

第 4 級アンモニウム塩の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し約 0.1 ないし約 2.0 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 1.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約 30 分ないし約 96 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 72 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 120℃、好ましくは約 0 ないし約 60℃である。

前記反応に代え、光延反応 (シンセシス (Synthesis)、1981 年、第 1 ないし 27 頁) を用いることもできる。

反応は、化合物 (XXI) と L^2 が OH である化合物 (XXXVII) とを、アゾジカルボキシレート類 (例、ジエチルアゾジカルボキシレート等) およびホスフィン類 (例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等) の存在下反応させる。

。

化合物 (XXXVII) の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

「アゾジカルボキシレート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物 (XXI) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約 5 分ないし約 48 時間、好ましくは約 30 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 200℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

化合物 (XXXIX) は、化合物 (XXXVIII) を自体公知の環化反応に付すことにより製造される。

式中の Q として好ましくは、ヒドロキシ基、ハロゲン原子などである。この反応では、化合物 (XXXVIII) を、所望により酸と反応させて化合物 (XXXIX) を得る。

「酸」としては、塩化アルミニウム、塩化鉄、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル等のルイス酸、ポリリン酸、硫酸等の鉱酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸などが用いられる。

「酸」の使用量は、それぞれ化合物 (XXXVIII) に対し触媒量ないし過剰量、

好ましくは化合物 (XXXVIII) 1モルに対し約0.8ないし約5モルである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、二硫化炭素、ニトロメタン等のニトロアルカン類、ニトロベンゼン等のニトロアール類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭素類、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の酸無水物等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約96時間、好ましくは約10分ないし約12時間である。反応温度は通常約-70ないし約200℃、好ましくは約-40ないし約150℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の方法（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

XXVIII) から製造される。

化合物 (XLIV) は、化合物 (XXV) から化合物 (IIId) を製造する操作と同様の方法により、化合物 (XXXIX) から製造される。

化合物 (VI) は、化合物 (II) から化合物 (I) を製造する操作と同様の方法により化合物 (XLIV) から製造される。

【0039】

前記化合物 (I) 等の原料化合物は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、例えば、前記化合物 (I) 等が形成していてもよい塩と同様の塩等が用いられる。

化合物 (I) 等ならびにこれに包含される化合物 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) および化合物 (I') の配置異性体 (E, Z 体) については異性化が生じた時点で、例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の方法により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。また、新実験化学講座14 (日本化学会編)、第251ないし253頁、第4版実験化学講座19 (日本化学会編)、第273ないし274頁記載の方法およびそれに準じる方法に従

って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒等により二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

なお、化合物 (I) 等は置換基の種類如何によっては立体異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

化合物 (I) 等は水和物であっても非水和物であってもよい。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせる行うことにより化合物 (I) 等を合成することができる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物 (I) 等は、公知の手段例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

なお、化合物 (I) 等が、コンフィギュレーションアルアイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物 (I) 等がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により d 体、l 体に分離することができる。

また、前記各反応において、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の官能基が存在している場合にはペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入した後に反応に供してもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

保護基としては、例えば、ホルミルまたはそれぞれ置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、C₁ - C₆ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、C₇ - C₁₀ アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いら

れる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁ - 6 アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられる。置換基の数は例えば1ないし3個である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法または還元反応が用いられる。

【0040】

化合物 (I₀) およびそのプロドラッグは、カンナビノイド受容体（特にCB₁）アゴニスト作用を有し、Clin. Pharmacokinet., 2003 42(4)327-360 に記載されているような種々の疾患の治療および予防に有用である。具体的には、脳梗塞、脳出血などの脳血管障害；頭部外傷；脊髄損傷；神経ガス損傷による酸欠および虚血；抗癌剤による悪心、吐き気、嘔吐；癌、AIDSにおける拒食、悪液質等の食欲不振；催吐剤による吐き気；多発性硬化症による痙攣；神経因性疼痛；慢性疼痛；ツレット症候群、失調症；レボドパ惹起運動障害等の運動機能障害；喘息；緑内障；アレルギー；炎症；癲癇；難治性のしゃっくり；鬱病；躁鬱病；不安症；麻薬およびアルコール依存症、禁断症状；腎不全などの腎疾患；アルツハイマー病の諸症状；多発性硬化症、関節炎、リウマチ、クローン病などの自己免疫疾患；高血圧；癌；下痢；気道閉塞；睡眠時無呼吸症、などに有用であると考えられるが、これらに限定されるものではない。

かかる観点からは、化合物 (I) およびそのプロドラッグが好ましい。また、特に式 (I₀) および (I) 中に示す縮合複素環の2位が置換されていない（すなわち、R¹ および R² がともに水素原子である）化合物（例、化合物 (I') 等）が好ましい。

【0041】

化合物 (I₀)、および化合物 (I) ならびにそのプロドラッグは、カンナビノイド受容体（特にCB₁）アンタゴニスト作用を有し、不安症、気分障害、せん妄、精神病一般、統合失調症、鬱病、アルコール依存症、ニコチン依存症等の薬物乱用に関わる疾患、ニューロパシー、偏頭痛、神経性ストレス症、癲癇、パー

キンソン病のジスキネジアのような運動障害、記憶障害、認知障害、パニック障害、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、レイノー病、振戦、強迫または切迫神経症、老人性・アルツハイマー型痴呆症、多動症、覚醒障害、神経変性疾患での神経保護、摂食障害、食欲過多、過食症、肥満における食欲抑制、二型糖尿病、消化管障害、下痢、潰瘍、嘔吐、尿路・膀胱機能障害、循環障害、不妊、炎症性肺炎、感染症、抗癌、禁煙、エンドトキシンショック、出血性ショック、低血圧、不眠の治療または予防、また、鎮痛、麻薬性、非麻薬性鎮痛薬の増強、消化管運動の改善に有用であるが、これらの用途に制限されるものではない。CB1レセプターの検出およびラベリングのために、ヒトまたは動物における薬理学的な道具として、そのままで、あるいはラジオアイソトープで標識された形態で用いることも出来る。

かかる観点からは、化合物 (I) およびそのプロドラッグが好ましい。また、特に式 (I₀) および (I) 中に示す縮合複素環の 2 位が置換されている (すなわち、R¹ および R² がともに水素原子以外の置換基 (特に好ましくは、C₁₋₄ アルキル基) である) 化合物が好ましい。

【0042】

本発明の化合物は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の手段に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば、錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠、口腔内崩壊錠等を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤 (ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤等を製造して、経口的又は非経口的 (例、局所、直腸、静脈投与等) に安全に投与することができる。

【0043】

本発明の化合物の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約 0.001 ないし約 100 重量%である。

該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えば頭部外傷治療剤として、成人に対し、注射剤として投与する場合、本発明の化合物を有効成分として約 0.001 ないし約 20 mg/kg 体重、好ましくは約 0.005 ないし約 5 mg/kg 体重、更に好ましくは約 0.05 ないし約 1 mg/kg 体重であつ

て、1日1ないし数回に分けて投与することができる。

更に、他の活性成分〔血栓溶解剤（例、ティシュープラスミノゲンアクチベーター、ウロキナーゼ等）、抗凝固剤（例、アルガトロバン、ワーファリン等）、第10因子阻害剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤（例、オザグレル等）、抗酸化剤（例、エダラボン等）、抗浮腫剤（例、グリセロール、マンニトール等）、神経新生・再生促進薬（例、Akt/PKB活性化剤、GSK-3 β 阻害剤など）、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ザナペジル等）、 β アミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および/または沈着抑制剤〔 β セクレターゼ阻害剤（例、WO 98/38156記載の化合物、WO 02/2505, WO 02/2506, WO 02/2512記載の化合物、OM 99-2（WO 01/00663））、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β アミロイド蛋白凝集阻害作用剤（例、PTI-00703、ALZHEMED（NC-531）、PPI-368（特表平11-514333）、PPI-558（特表平2001-500852）、SKF-74652（Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289)）、 β アミロイドワクチン、 β アミロイド分解酵素等〕、脳機能賦活薬（例、アニラセタム、ニセルゴリン等）、他のパーキンソン病治療薬〔（例、ドーパミン受容体作動薬（レドーパ、ブロモクリプテン、パーゴライド、タリペキソール、プラシベキソール、カベルゴリン、アダマンタジン等）、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬（デプレニル、セルジリン（セレギリン）、レマセミド（remacemide）、リルゾール（riluzole）等）、抗コリン剤（例、トリヘキシフェニジル、ビペリデン等）、）、COMT阻害剤（例、エンタカポン 等）〕、筋萎縮性側索硬化症治療薬（例、リルゾール等、神経栄養因子等）、コレステロール低下薬等の高脂血症治療薬〔スタチン系（例、プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等）、フィブラート（例、クロフィブラート等）、スクワレン合成酵素阻害剤〕、痴呆の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬（例、鎮静剤、抗不安剤等）、アポトーシス阻害薬（例、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347等）、神経分化・再生促進剤（レテプリニム（Leteprinim）、キサリプロデン（Xaliproden；SR-57746-A）、SB-216763等）、降圧剤、糖尿病治療薬、抗うつ剤、抗不安薬、非ステロイド性抗炎症薬（例、メロキシカム、テオキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレ

コキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等)、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)、抗サイトカイン薬 (TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬など)、ステロイド薬 (例、デキサメサゾン、ヘキサステロール、酢酸コルチゾン等)、性ホルモンまたはその誘導体 (例、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール、等)、副甲状腺ホルモン (PTH)、カルシウム受容体拮抗薬、等] と併用してもよい。該その他の活性成分と本発明の化合物又はその塩とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物 (例、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤 (ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等) 中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時に又は時間差を置いて投与してもよい。

【0044】

本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マク

ロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、ツイーン（登録商標）80のような親水性の界面活性剤、コレステロール、シクロデキストリン（例えば α -、 β -もしくは γ -シクロデキストリンまたは2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはメチル- β -シクロデキストリンなど）、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

【0045】

【実施例】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約 1 0 ないし約 3 5 °C を示す。％は特記しない限り重量パーセントを示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブレット (doublet)

dd : ダブレット オブ ダブレッツ (doublet of doublets)

dt : ダブレット オブ トリプレッツ (doublet of triplets)

t : トリプレット (triplet)

q : カルテット (quartet)

septet : セプテット

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

THF : テトラヒドロフラン

DMF : ジメチルホルムアミド

BINAP : 2, 2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' -ビナフチル

また、¹H-NMR について、水酸基やアミノ基上のプロトンにおいて非常に緩やかなピークについては記載していない。また、塩を形成している化合物について、フリー体でのデータについてはフリー塩基と記載した。

シリカゲルクロマトグラフィーにおいては、メルク社製 Kiessigel 60 を用い、塩基性シリカゲルクロマトグラフィーには、富士シリシア化学社製 Chromatorex NH を使用した。

【 0 0 4 6 】

参考例 1

ヒドロキシ (4-イソプロピルフェニル) 酢酸

塩化リチウム (17.0 g, 418 mmol)、水酸化カリウム (44.9 g, 800 mmol) と氷 (150 g) の混合物に、ブromoホルム (17.5 mL, 200 mmol) と 4-イソプロピルベンズアルデヒド (30.3 mL, 200 mmol) の 1, 4-ジオキサン (150 mL) 溶液を 0℃ で加え、5-10℃ で 24 時間攪拌後、35℃ で 24 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。水層を塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをヘキサン-酢酸エチルで結晶化し標題化合物 28.

5 g (収率 73%) を得た。融点 156-157℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.91 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 5.21 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 2 H 未確認。

【0047】

参考例 2

3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2 (3H)-オン

参考例 1 で合成したヒドロキシ (4-イソプロピルフェニル) 酢酸 (11.8 g, 60.8 mmol)、2, 3, 5-トリメチルフェノール (12.4 g, 91.2 mmol) の混合物に、70% 硫酸 (10 mL) を室温で加え、115℃ で 12 時間攪拌した。混合物を水に加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 8:1) により精製し、標題化合物 10.9 g (収率 65%) を得た。融点 107-108℃ (ヘキサン-酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 6.6$ Hz), 4.76 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0048】

参考例 3

3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-1-ベンゾフラン-2
(3H)-オン

参考例 2 と同様にして、参考例 1 で合成したヒドロキシ(4-イソプロピルフェニル)酢酸と 2,3-ジメチルフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 44%。融点 58-60℃(メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 6.6$ Hz), 4.85 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0049】

参考例 4

3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-1-ベンゾフラン-2
(3H)-オン

参考例 2 と同様にして、参考例 1 で合成したヒドロキシ(4-イソプロピルフェニル)酢酸と 3,5-ジメチルフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 45%。融点 76-77℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.73 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)。

【0050】

参考例 5

5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-1-ベンゾフラン-2 (3H)
) -オン

参考例 2 と同様にして、参考例 1 で合成したヒドロキシ(4-イソプロピルフェニル)酢酸と 4-ブロモフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 30%。融点 157-158℃(メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.90 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.86 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)。

【0051】

参考例 6

3-(4-イソプロピルフェニル)-3,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-2(3H)-オン

参考例 2 で合成した 3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2(3H)-オン (2.10 g, 7.13 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%流動パラフィン分散物, 314 mg, 7.84 mmol) を 0℃ で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (1.11 g, 7.84 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 4:1)により精製し油状物の標題化合物 2.07 g (収率 94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.94 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.87 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 6.77 (1H, s), 7.09-7.22 (4H, m)。

【0052】

参考例 7

3-(4-イソプロピルフェニル)-3,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2(3H)-オン

参考例 6 と同様にして、参考例 3 で合成した 3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-1-ベンゾフラン-2(3H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 59%。油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.87 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.87 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

【0053】

参考例 8

2-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)エチル)-3,5,6-トリメチルフェノール

参考例2で合成した3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2(3H)-オン(8.42 g, 28.6 mmol)のTHF(80 mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(1.63 g, 42.9 mmol)を0℃で加え、1時間加熱還流した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをヘキサン-酢酸エチルで結晶化させ標題化合物を8.00 g(収率94%)を得た。融点 101-102℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.13-2.35 (10H, m), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 10.8, 5.1$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 5.1, 2.7$ Hz), 6.58 (1H, s), 7.15 (4H, s), 8.01 (1H, br s)。

【0054】

参考例9

6-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)エチル)-2,3-ジメチルフェノール

参考例8と同様にして、参考例3で合成した3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-ジメチル-1-ベンゾフラン-2(3H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 36%。融点 83-84℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.03 (1H, br s), 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 4.18-4.39 (3H, m), 6.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)。

【0055】

参考例10

2-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)エチル)-3,5-ジメチルフェノール

参考例 8 と同様にして、参考例 4 で合成した 3- (4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-1-ベンゾフラン-2 (3H) -オンを用い、標題化合物を合成した。収率 93%。融点 101-102℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (1H, br s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J = 11.1$, 2.7 Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 11.1$, 5.1 Hz), 4.48 (1H, dd, $J = 5.1$, 2.7 Hz), 6.57 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.15 (4H, s), 8.14 (1H, br s)。

【0056】

参考例 11

4-ブロモ-2- (2-ヒドロキシ-1- (4-イソプロピルフェニル) エチル) フェノール

参考例 8 と同様にして、参考例 5 で合成した 5-ブロモ-3- (4-イソプロピルフェニル) -1-ベンゾフラン-2 (3H) -オンを用い、標題化合物を合成した。収率 44%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.38 (1H, br s), 2.88 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 4.18-4.37 (3H, m), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08-7.25 (6H, m), 7.47 (1H, br s)。

【0057】

参考例 12

2- (2-ヒドロキシ-1- (4-イソプロピルフェニル) -1-メチルエチル) -3, 5, 6-トリメチルフェノール

参考例 8 と同様にして、参考例 6 で合成した 3- (4-イソプロピルフェニル) -3, 4, 6, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-2 (3H) -オンを用い、標題化合物を合成した。収率 83%。融点 116-117℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.73 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.56-2.64 (1H, m), 2.88 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 11.1$, 3.6 Hz), 4.13-4.22 (1H, m), 6.49 (1H, s), 7.11 (2H, d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.15(2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.70 (1H, s)。

【0058】

参考例 13

3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 8 で得た 2-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)エチル)-3, 5, 6-トリメチルフェノール (7.85 g, 26.3 mmol)、トリフェニルホスフィン (7.58 g, 28.9 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液, 12.6 g, 28.9 mmol) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) により精製後、標題化合物 5.70 g (収率 84%) を得た。融点 $48-49^{\circ}\text{C}$ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.89 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.37-4.56 (2H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$)。

【0059】

参考例 14

3-(4-イソプロピルフェニル)-6, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 13 と同様にして、参考例 9 で合成した 6-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)エチル)-2, 3-ジメチルフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 80%。融点 $50-51^{\circ}\text{C}$ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.35-4.42 (1H, m), 4.62 (1H, t, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 4.82-4.90 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)。

【0060】

参考例 15

3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 13 と同様にして、参考例 10 で合成した 2-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)エチル)-3,5-ジメチルフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 85%。融点 46-47℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.35-4.53 (2H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0061】

参考例 16

5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 13 と同様にして、参考例 11 で合成した 4-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)エチル)フェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 62%。融点 90-91℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.90 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.37-4.47 (1H, m), 4.56-4.67 (1H, m), 4.89 (1H, dd, $J = 9.6, 8.8$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.07-7.29 (6H, m)。

【0062】

参考例 17

3-(4-イソプロピルフェニル)-3,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 13 と同様にして、参考例 12 で合成した 2-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)-1-メチルエチル)-3,5,6-トリメチルフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 95%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.74 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.45 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J =$

8.4 Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0063】

参考例 18

5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 13 で合成した 3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (6.10 g, 21.8 mmol)、酢酸ナトリウム (1.97 g, 24.0 mmol) のアセトニトリル (30mL) 混合物に、室温で臭素 (1.17 mL, 22.9 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをメタノールから結晶化させて標題化合物 7.90 g (収率 99%) を得た。融点 86-87℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0064】

参考例 19

5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 18 と同様にして、参考例 14 で合成した 3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 68%。融点 114-115℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.23 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 8.4, 7.8$ Hz), 4.54-4.66 (1H, m), 4.86 (1H, dd, $J = 9.2, 8.4$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0065】

参考例 20

5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-3,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 18 と同様にして、参考例 17 で合成した 3-(4-イソプロピルフェニル)-3,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 98%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.74 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0066】

参考例 21

5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-3,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2(3H)-オン

参考例 18 と同様にして、参考例 7 で合成した 3-(4-イソプロピルフェニル)-3,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2(3H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 73%。融点 116-117°C (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 7.15-7.25 (5H, m)。

【0067】

参考例 22

4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)-1-メチルエチル)-2,3-ジメチルフェノール

参考例 8 と同様にして、参考例 21 で合成した 5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-3,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2(3H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 83%。融点 110-111°C。(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.58 (3H, s), 2.15 (3H, s)

, 2.37 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.23 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.27 (1H, br s), 7.19 (4H, s), 7.40 (1H, s), 1H 未確認。

【0068】

参考例 23

5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 15 で合成した 3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (5.62 g, 21.1 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、0℃で N-ブロモコハク酸イミド (3.76 g, 21.1 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 10:1)により精製し標題化合物 5.95 g (収率 82%) を得た。融点 90-91℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.05 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.78-4.86 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0069】

参考例 24

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 18 で得た 5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (920 mg, 2.56 mmol) およびベンジルアミン (0.34 mL, 3.07 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、酢酸パラジウム (6 mg, 0.03 mmol) および BINAP (48 mg, 0.09 mmol) を室温下加え、アルゴン気流下 15 分間攪拌した。反応液にナトリウム *tert*-ブトキシド (344 mg, 3.58 mmol) を室温下加えた後、アルゴン気流下 18 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄

後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 50:1）により精製し、油状物の標題化合物 900 mg（収率 91%）を得た。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.87 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.67-3.02 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 8.4$, 4.8 Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 9.0$, 4.8 Hz), 4.80 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20-7.42 (5H, m)。

【0070】

参考例 25

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 24 と同様にして、参考例 19 で合成した 5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 85%。融点 108-109°C（メタノール）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.42 (1H, br s), 4.18 (2H, s), 4.28 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.55-4.64 (1H, m), 4.79 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.30 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21-7.37 (5H, m)。

【0071】

参考例 26

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 24 と同様にして、参考例 23 で合成した 5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 99%。融点 82-83°C（メタノール）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.27 (3H, s)

, 2.67-3.02 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.38 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.75-4.83 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19-7.39 (5H, m)。

【0072】

参考例 27

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 24 と同様にして、参考例 16 で合成した 5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 89%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.88 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.42 (1H, br s), 4.20 (2H, s), 4.31 (1H, dd, $J = 8.7, 7.8$ Hz), 4.51-4.59 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J = 9.0, 8.7$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08-7.37 (9H, m)。

【0073】

参考例 28

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-3,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 24 と同様にして、参考例 20 で合成した 5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-3,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 25%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.73 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.78-3.10 (2H, m), 3.88 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10-7.38 (9H, m)。

【0074】

参考例 29

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-3,6,7-トリメチル-

2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 22 で得た 4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルフェニル)-1-メチルエチル)-2, 3-ジメチルフェノール (830 mg, 2.21 mmol)、トリフェニルホスフィン (638 mg, 2.43 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液, 1.06 g, 2.43 mmol) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) により精製後、油状の 5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-3, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 660 mg を得た。この化合物 (660 mg, 1.84 mmol) およびベンジルアミン (0.24 mL, 2.21 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、酢酸パラジウム (4 mg, 0.02 mmol) および BINAP (34 mg, 0.06 mmol) を室温下に加え、アルゴン気流下 15 分間攪拌した。反応液にナトリウム *tert*-ブトキシド (248 mg, 2.58 mmol) を室温下加えた後、アルゴン気流下 18 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 50 : 1) により精製し、油状物の標題化合物 660 mg (収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.69 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.47 (1H, br s), 4.23 (2H, s), 4.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.32 (1H, s), 7.07-7.42 (9H, m)。

【0075】

参考例 30

3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 24 で得た *N*-ベンジル-*N*-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) アミン (900 mg, 2.33 mmol)、10%-パラジウム炭素 (50% 含水, 90 mg) ギ

酸アンモニウム (294 mg, 4.66 mmol) のエタノール (10 mL) 混合物を 2 時間加熱還流した。固体を除き、ろ液を減圧下濃縮した。残さに水、酢酸エチルを加え有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンより結晶化させて標題化合物 510 mg (収率 74%) を得た。融点 171-173℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.26 (2H, br s), 4.30-4.41 (1H, m), 4.47-4.60 (1H, m), 4.70-4.82 (1H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0076】

参考例 31

3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 30 と同様にして、参考例 25 で合成した N-ベンジル-N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 88%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.00 (2H, br s), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.31 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.75-4.83 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)。

【0077】

参考例 32

3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 30 と同様にして、参考例 26 で合成した N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 72%。融点 81-

8 2 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.07 (2H, br s), 4.35 (1H, dd, $J = 8.4$, 4.5 Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0$, 4.5 Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 6.54 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【 0 0 7 8 】

参考例 3 3

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン

参考例 3 0 と同様にして、参考例 2 7 で合成した N - ベンジル - N - (3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 7 7 %。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.88 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.32 (2H, br s), 4.32 (1H, dd, $J = 8.7$, 7.5 Hz), 4.49-4.57 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J = 9.0$, 8.7 Hz), 6.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 8.1$, 2.4 Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【 0 0 7 9 】

参考例 3 4

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - アミン

参考例 3 0 と同様にして、参考例 2 8 で合成した N - ベンジル - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 7 9 %。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.69 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.10 (2H, br s), 4.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0080】

参考例 35

3-(4-イソプロピルフェニル)-3,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 30 と同様にして、参考例 29 で合成した N-ベンジル-N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-3,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 71%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.69 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.30 (2H, br s), 4.35 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.29 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0081】

参考例 36

2-(2,3-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸

2,3-ジメチルフェノール (25.0 g, 205 mmol) のジメチルスルホキシド (200 mL) 溶液に、2-ブロモイソ酪酸エチル (60 mL, 409 mmol) および炭酸カリウム (56.5 g, 409 mmol) を室温下に加え、36時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して油状の 2-(2,3-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルの粗精製物を得た。この化合物の THF (160 mL) とメタノール (40 mL) 混合溶液に、12規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL, 240 mmol) を室温下に加え、12時間攪拌後、減圧下濃縮した。反応液に、水および塩酸を加え水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンより結晶化させて標題化合物 21.3 g (収率 50%) を得た。融点 71-73℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 1H

未確認。

【0082】

参考例 37

2-(3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸

参考例 36 と同様にして、3,5-ジメチルフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 96%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (6H, s), 2.27 (6H, s), 6.56 (1H, s), 6.72 (1H, s)。

【0083】

参考例 38

2-(2,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸

参考例 36 と同様にして、2,5-ジメチルフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 57%。融点 107-109℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 9.50 (1H, br s)。

【0084】

参考例 39

2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸

参考例 36 と同様にして、2,3,5-トリメチルフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 65%。融点 91-94℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.23 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.71 (1H, s), 1H 未確認。

【0085】

参考例 40

2-(3,4,5-トリメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸

参考例 36 と同様にして、3,4,5-トリメチルフェノールを用い、標題化

化合物を合成した。収率 57%。融点 77-78℃ (ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (6H, s), 6.61 (2H, s), 1H 未確認。

【0086】

参考例 4 1

2, 2, 6, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オン

参考例 3 6 で得た、2-(2, 3-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸 (21.0 g, 101 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、DMF (0.1 mL) を加えた後、オキサリルクロリド (10.6 mL, 121 mmol) を氷冷下滴下した。反応液を室温まで昇温し、1 時間攪拌後、減圧下濃縮した。残さを塩化メチレン (200 mL) に溶かし、塩化アルミニウム (32.3 g, 242 mmol) を -70℃ 以下で加えた後、12 時間かけて室温まで昇温した。反応液を氷冷下、水に加えた後、塩化メチレンを減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをヘキサンより結晶化させて標題化合物 17.

5 g (収率 71%) を得た。融点 79-81℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0087】

参考例 4 2

2, 2, 4, 6-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オン

参考例 4 1 と同様にして、参考例 3 7 で得た 2-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸を用い、標題化合物を合成した。収率 92%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.54 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.66 (1H, s)。

【0088】

参考例 4 3

2, 2, 4, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オン

参考例 41 と同様にして、参考例 38 で得た 2-(2,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸を用い、標題化合物を合成した。収率 97%。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.55 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)。

【0089】

参考例 44

2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン

参考例 41 と同様にして、参考例 39 で得た 2-(2,3,5-トリメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸を用い、標題化合物を合成した。収率 33%。融点 99-101°C (ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.63 (1H, s)。

【0090】

参考例 45

2,2,4,5,6-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン

参考例 41 と同様にして、参考例 40 で得た 2-(3,4,5-トリメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸を用い、標題化合物を合成した。収率 90%。融点 77-78°C (ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.57 (3H, s), 6.73 (1H, s)。

【0091】

参考例 46

2,2,6,7-テトラメチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン

参考例 41 で得た、2,2,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン (5.20 g, 27.3 mmol) の無水トリフルオロ酢酸 (50 mL) とクロロホルム (5 mL) 溶液に、硝酸アンモニウム (2.10 g, 32.8 mmol) を 0°C で加え、

同温で2時間攪拌後、減圧下濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 50:1)により精製し標題化合物 5.40 g (収率 84%)を得た。融点 131-132℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.52 (3H, s), 8.08 (1H, s)。

【0092】

参考例 47

2, 2, 4, 7-テトラメチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オン

参考例 46と同様にして、参考例 43で得た2, 2, 4, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 46%。融点 124-126℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.87 (3H, s), 8.11 (1H, s)。

【0093】

参考例 48

5-ブロモ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オン

参考例 18と同様にして、参考例 42で得た2, 2, 4, 6-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 73%。融点 63-64℃(メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.48 (3H, s), 2.68 (3H, s), 6.83 (1H, s)。

【0094】

参考例 49

5-ブロモ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)

) -オン

参考例 18 と同様にして、参考例 44 で得た 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オンを用い、標題化合物を合成した。収率 73%。融点 92-93℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s)。

【0095】

参考例 50

7-ブロモ-2, 2, 4, 5, 6-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オン

参考例 18 と同様にして、参考例 45 で得た 2, 2, 4, 5, 6-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オンを用い、標題化合物を合成した。収率 79%。融点 145-146℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.55 (3H, s)。

【0096】

参考例 51

5-(ベンジルアミノ)-2, 2, 4, 6-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オン

参考例 24 と同様にして、参考例 48 で得た 5-ブロモ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オンを用い、標題化合物を合成した。収率 75%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.02 (1H, br s), 3.99 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.24-7.42 (5H, m)。

【0097】

参考例 52

5-(ベンジルアミノ)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オン

参考例 24 と同様にして、参考例 49 で得た 5-ブロモ-2, 2, 4, 6,

7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オンを用い、標題化合物を合成した。収率 88%。 融点 98-99℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.04 (1H, brs), 3.94 (2H, s), 7.26-7.41 (5H, m)。

【0098】

参考例 53

7-(ベンジルアミノ)-2, 2, 4, 5, 6-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オン

参考例 24 と同様にして、参考例 50 で得た 7-ブロモ-2, 2, 4, 5, 6-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オンを用い、標題化合物を合成した。 収率 72%。 融点 108-109℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.61 (1H, br s), 4.27 (2H, s), 7.19-7.37 (5H, m)。

【0099】

参考例 54

5-アミノ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オン

参考例 46 で得た、2, 2, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロ-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オン (5.0 g, 21.3 mmol)、10%-パラジウム炭素 (50%含水, 500 mg) ギ酸アンモニウム (7.06 g, 85.0 mmol) のメタノール (100 mL) 混合物を 2 時間加熱還流した。固体を除き、ろ液を減圧下濃縮した。残さに水、酢酸エチルを加え有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンより結晶化させて標題化合物 4.0 g (収率 92%) を得た。 融点 149-150℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.50 (2H, br s), 6.78 (1H, s)。

【0100】

参考例 5 5

5 - アミノ - 2, 2, 4, 6 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 3 (2 H) - オン

参考例 3 0 と同様にして、参考例 5 1 で得た 5 - (ベンジルアミノ) - 2, 2, 4, 6 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 3 (2 H) - オンを用い、標題化合物を合成した。収率 9 5 %。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.50 (2H, br s), 6.78 (1H, s)。

【0 1 0 1】

参考例 5 6

5 - アミノ - 2, 2, 4, 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 3 (2 H) - オン

参考例 5 4 と同様にして、参考例 4 7 で得た 2, 2, 4, 7 - テトラメチル - 5 - ニトロ - 1 - ベンゾフラン - 3 (2 H) - オンを用い、標題化合物を合成した。収率 9 7 %。融点 1 2 4 - 1 2 6 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル - ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.40 (2H, br s), 6.82 (1H, s)。

【0 1 0 2】

参考例 5 7

5 - アミノ - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 1 - ベンゾフラン - 3 (2 H) - オン

参考例 3 0 と同様にして、参考例 5 2 で得た 5 - (ベンジルアミノ) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 1 - ベンゾフラン - 3 (2 H) - オンを用い、標題化合物を合成した。収率 8 8 %。融点 9 2 - 9 3 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル - ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.44 (2H, br s)。

【0 1 0 3】

参考例 5 8

7-アミノ-2, 2, 4, 5, 6-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オン

参考例 30 と同様にして、参考例 53 で得た 7-(ベンジルアミノ)-2, 2, 4, 5, 6-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 定量的。融点 141-142℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.59 (2H, br s)。

【0104】

参考例 59

(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル

参考例 54 で得た 5-アミノ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オン (3.89 g, 19.5 mmol) および二炭酸ジ *tert*-ブチル (6.73 mL, 29.3 mmol) の THF (50 mL) 溶液を 16 時間加熱還流した。反応液に水を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをヘキサン-酢酸エチルより結晶化し、標題化合物 4.80 g (収率 81%) を得た。融点 154-155℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.25 (3H, s), 6.12 (1H, br s), 7.58 (1H, s)。

【0105】

参考例 60

(2, 2, 4, 6-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル

参考例 59 と同様にして、参考例 55 で得た 5-アミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 71%。融点 156-157℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.25 (3H,

s), 6.12 (1H, br s), 7.58 (1H, s)。

【0106】

参考例 61

(2, 2, 4, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル

参考例 59 と同様にして、参考例 56 で得た 5-アミノ-2, 2, 4, 7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オンを用い、標題化合物を合成した。収率 96%。融点 144-145℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 1.51 (9H, s), 2.25 (3H, s), 2.47 (3H, s), 6.11 (1H, br s), 7.66 (1H, s)。

【0107】

参考例 62

(2, 2, 4, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル

参考例 59 と同様にして、参考例 57 で得た 5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オンを用い、標題化合物を合成した。収率 90%。融点 105-106℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 1.51 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.49 (3H, s), 5.81 (1H, br s)。

【0108】

参考例 63

3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミド

参考例 57 で得た 5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H) -オン (3.00 g, 13.7 mmol) と *tert*-ブチルアセチルクロリド (2.03 g, 15.1 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (2.3 mL, 16.4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾

燥、ろ過、減圧濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて目的物

2.34 g (収率 54%) を得た。融点 155-156℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.32 (2H, s), 2.47 (3H, s), 6.62 (1H, br s)。

【0109】

参考例 64

3,3-ジメチル-N-(2,2,4,5,6-ペンタメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)ブタンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 58 で得た 7-アミノ-2,2,4,5,6-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3(2H)-オンと tert-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 76%。融点 158-159℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.40 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.32 (2H, s), 2.54 (3H, s), 6.78 (1H, br s)。

【0110】

参考例 65

3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド

参考例 63 と同様に、参考例 54 で得た 5-アミノ-2,2,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3(2H)-オンと tert-ブチルアセチルクロリドを用いて標題化合物を合成した。収率 88%。融点 175-176℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.44 (6H, s), 2.24-2.26 (8H, m), 6.84 (1H, brs), 7.50 (1H, s)。

【0111】

参考例 66

N-(3-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 63 で得た 3,3-ジメチル-N-(2,2,4,6,7-ペンタメチ

ル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミド (1.0 g, 3.15 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液 にを加えた後、水素化ホウ素ナトリウム (238 mg, 6.30 mmol) を室温下加え、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチルで結晶化させ、標題化合物 950 mg (収率 94%) を得た。融点 204-206℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.29 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.30 (2H, s), 4.70 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.61 (1H, br s), 1H 未確認。

【0112】

参考例 67

N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 66 と同様に、参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 92%。融点 184-185℃ (THF-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.32 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.81 (1H, brs), 2.13 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.73 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 7.34 (1H, s)。

【0113】

参考例 68

(7-ブロモ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 tert-ブチル

参考例 60 で得た (2, 2, 4, 6-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 tert-ブチル (4.86 g, 15.9 mmol) のアセトニトリル (70 mL) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (5.67 g, 31.8 mmol) を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し

た後、水に加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルーヘキサン 5:95~30:70）により精製後、酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標題化合物 4.40 g（収率 72%）を得た。融点 131-132℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33-1.55 (15H, m), 2.46 (3H, s), 2.49 (3H, s), 5.87 (1H, brs)。

【0114】

参考例 69

(7-ブロモ-3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 tert-ブチル

参考例 66 と同様に、参考例 68 で得た (7-ブロモ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 tert-ブチルを用いて標題化合物を合成した。収率 98%。融点 187-188℃（酢酸エチルーヘキサン）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28-1.71 (15H, m), 1.70 (1H, brs), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.80 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 5.84 (1H, brs)。

【0115】

参考例 70

3-ブロモ-2, 4, 5-トリメチルベンズアルデヒド

2, 4, 5-トリメチルベンズアルデヒド (21.3 g, 144 mmol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液に、塩化アルミニウム (48.0 g, 360 mmol) を氷冷下に加え、室温まで昇温した。反応液に臭素 (7.80 mL, 151 mmol) を室温下滴下し、4時間攪拌後、反応液を水に加え、塩化メチレンを減圧下留去した。残さを酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、5%亜硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 32.5 g（収率 100%）を得た。融点 108-110℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.73 (3H, s), 7.54 (1H,

s), 10.21 (1H, s)。

【0116】

参考例 71

3-ブロモ-2, 4, 5-トリメチルフェノール

参考例 70 で得た 3-ブロモ-2, 4, 5-トリメチルベンズアルデヒド (32.0 g, 141 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、メタノール (200 mL) を加えた後、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5.40 g, 28.4 mmol) を氷冷下加えた。反応液に、過酸化水素水 (30%, 24.0 g, 212 mmol) を 10℃以下で滴下後、室温まで昇温し、12時間攪拌した。さらに反応液を 50℃で 36時間攪拌後、亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、メタノールおよび THF を減圧下留去した。残さを、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=10:1) により精製後、得られた結晶をヘキサンにて洗浄し、標題化合物 9.1 g (収率 30%) を得た。融点 86-88℃。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.63 (1H, s), 6.56 (1H, s)。

【0117】

参考例 72

2-(3-ブロモ-2, 4, 5-トリメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸

参考例 36 と同様にして、参考例 71 で得た 3-ブロモ-2, 4, 5-トリメチルフェノールを用いて、標題化合物を合成した。収率 40%。融点 151-153℃。(ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.59 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (6H, s), 6.67 (1H, s), 9.60 (1H, br s)。

【0118】

参考例 73

6-ブロモ-2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H

) -オン

参考例 41 と同様にして、参考例 72 で得た 2-(3-ブロモ-2, 4, 5-トリメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸を用い、標題化合物を合成した。収率 97%。融点 125-127℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.60 (3H, s)。

【0119】

参考例 74

6-(ベンジルアミノ)-2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オン

参考例 24 と同様にして、参考例 73 で得た 6-ブロモ-2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 95%。融点 79-83℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.86 (1H, br s), 4.34 (2H, s), 7.26-7.42 (5H, m)。

【0120】

参考例 75

6-アミノ-2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オン

参考例 30 と同様にして、参考例 74 で得た 6-(ベンジルアミノ)-2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オンを用い、標題化合物を合成した。収率 87%。融点 150-151℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (6H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.27 (2H, br s)。

【0121】

参考例 76

(2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル) ホルムアミド

参考例 75 で得た、6-アミノ-2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-1-ベ

ンゾフラン-3 (2H) -オン (700 mg, 3.19 mmol) のギ酸 (5 mL) 混合物を加え 5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残さに水と酢酸エチルを加え、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをヘキサン-酢酸エチルで結晶化させ標題化合物 640 mg (収率 81%) を得た。融点 191-192℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.52 (6H, m), 2.00-2.28 (3H, m), 2.56, 2.57 (1.5H x2, s), 2.60 (3H, s), 7.07 (0.5H, br s), 7.20-7.35 (0.5H, m), 8.18 (0.5H, d, $J = 11.6$ Hz), 8.46 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

【0122】

参考例 77

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン塩酸塩

4-ブロモクメン (6.25 g, 31.4 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 *n*-ブチルリチウムのヘキサン (1.60 M, 19.6 mL, 31.4 mmol) 溶液を -78℃ で滴下し、同温で 30 分間攪拌した。さらに同温下で反応液に、参考例 59 で得た (2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル (500 mg, 2.02 mmol) の THF (5 mL) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10:1) により精製し (3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチルを得た。この化合物のトリフルオロ酢酸 (10 mL) 混合物に、トリエチルシラン (1.0 mL, 6.4 mmol) を氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液溶液を加え、水層をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ

キサン-酢酸エチル 10:1)により精製し標題化合物のフリー塩を得た。次いで、4 規定塩酸/メタノール溶液にて塩酸塩とし、標題化合物 2.03 g (収率 37%)を得た。融点 166-168℃ (分解) (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, s), 1.19 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.51 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.39 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 10.1 (2H, br s), 1H 未確認。

【0123】

参考例 78

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン塩酸塩

参考例 77と同様にして、参考例 61で得た(2,2,4,6-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 *tert*-ブチルと4-ブロモクメンを用い、標題化合物を合成した。収率 78%。融点 239-240℃ (分解) (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.97 (3H, s), 1.17 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.44 (3H, s), 1.85 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.84 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.29 (1H, s), 6.58-7.27 (5H, m), 9.98 (2H, br s), 1H 未確認。

【0124】

参考例 79

3-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン塩酸塩

参考例 77と同様にして、参考例 62で得た(2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 *tert*-ブチルと4-ブromo-*tert*-ブチルベンゼンを用い、標題化合物を合成した。収率 23%。融点 265-267℃ (分解) (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.96 (3H, s), 1.25 (9H, s), 1.43 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.26 (1H, s), 6.60-7.40 (4H, m), 9.46 (2H, br s), 1H 未確認。

【0125】

参考例 80

3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-アミン

4-ブロモクメン (2.01 g, 10.1 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 n-ブチルリチウムのヘキサン (1.60 M, 6.25 mL, 10.0 mmol) 溶液を -78℃ で滴下し、同温で 30 分間攪拌した。さらに同温下で反応液に参考例 76 で得た、2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルホルムアミド (500 mg, 2.02 mmol) の THF (5 mL) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30 g, ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製し 3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 5, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルホルムアミドを得た。この化合物のトリフルオロ酢酸 (5 mL) 混合物に、トリエチルシラン (0.5 mL, 3.2 mmol) を氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さのメタノール (20 mL) 溶液に濃塩酸を加え 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残さを 12 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製し 標題化合物 440 mg (収率 67%) を得た。融点 120-121℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.58 (2H, br s), 4.07 (1H, s), 6.60-7.12 (4H, m)。

【0126】

参考例 8 1

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 80 と同様にして、参考例 60 で得た (2,2,4,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチルと 4-ブロモクメンを用い、標題化合物を合成した。収率 89%。融点 98-100℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 4.06 (1H, s), 4.60 (2H, br s), 6.49 (1H, s), 6.60-7.10 (4H, m)。

【0127】

参考例 8 2

3-ベンジル-2,2,4,5,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-アミン

アルゴン雰囲気下、参考例 76 で得た (2,2,4,5,7-ペンタメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル) ホルムアミド (600 mg, 2.43 mmol) の THF (5 mL) 溶液をベンジルマグネシウムクロリド (1.6Mヘキサン溶液, 6.25 mL, 10.0 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウムのヘキサン (1.60 M, 6.25 mL, 10.0 mmol) 溶液を 0℃で滴下し、室温で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1規定塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 4:1)により精製し、(3-ベンジル-3-ヒドロキシ-2,2,4,5,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル) ホルムアミドを得た。この化合物のトリフルオロ酢酸 (5 mL) 混合物に、トリエチルシラン (0.5 mL, 3.2 mmol) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さのメタノール (20 mL) 溶液に濃塩酸 (10 mL) を加え2時

間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残さを12規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 4:1)により精製し標題化合物440mg(収率 62%)を得た。融点 75-76℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.74 (1H, dd, $J = 14.4, 5.7$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 14.4, 8.4$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 14.4, 8.4$ Hz), 3.53 (2H, br s), 7.10-7.28 (5H, m)。

【0128】

参考例 83

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-オール

4-プロモトルエン (2.73 g, 16.0 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下 n -ブチルリチウムのヘキサン (1.60 M, 10.0 mL, 16.0 mmol) 溶液を-78℃で滴下し、同温で30分間攪拌した。さらに同温下で反応液に参考例57で得た5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン (1.0 g, 4.56 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 10:1)により精製し標題化合物921mg(収率 65%)を得た。融点 165-166℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.11 (1H, s), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.31 (2H, br s), 6.80-7.70 (4H, m)。

【0129】

参考例 84

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-オール

参考例 83 と同様にして、参考例 57 で得た 5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3 (2H)-オンと 2-ブロモナフタレンを用い、標題化合物を合成した。収率 66%。融点 121-122℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.42 (1H, s), 3.32 (2H, br s), 7.07-7.21 (1H, m), 7.37-8.00 (5H, m), 8.16-8.31 (1H, m)。

【0130】

参考例 85

1-(4-イソプロピルフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール

2-ブロモアニソール (5.0 g, 26.7 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、-78℃で n-ブチルリチウム (1.6M, 18 mL, 29 mmol) を加え、同温で 30 分間撹拌した。反応液に 1-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロパン-1-オン (5.70 g, 30.0 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 20:1) により精製し標題化合物 3.4 g (収率 43%) を得た。融点 85-86℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.68 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 2.83 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.59 (3H, s), 4.91 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.99 (1H, dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.13-7.25 (3H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz)。

【0131】

参考例 86

3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1

ーベンゾフラン

参考例 85 で得られた 1-(4-イソプロピルフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (3.4 g, 11.4 mmol) と 48% 臭化水素酸 (50 mL) と 酢酸 (10 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下で 16 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, ヘキサン-酢酸エチル 20:1)により精製し標題化合物 2.71 g (収率 89%) を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.59 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 4.33 (1H, s), 6.77-6.89 (2H, m), 6.98-7.06 (3H, m), 7.12-7.19 (3H, m)。

【0132】

参考例 87

5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 23 と同様にして、参考例 86 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 定量的。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.25 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.30 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12-7.28 (4H, m)。

【0133】

参考例 88

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 24 と同様にして、参考例 83 で得た 5-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 46%。融点 85-86℃ (メタノール

)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, s), 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.57 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.62 (1H, br s), 4.22 (2H, s), 4.26 (1H, s), 6.40–6.55 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20–7.40 (5H, m)。

【0134】

参考例 89

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 30 と同様にして、参考例 88 で得た N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 98%。融点 109–110℃ (ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.55 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.33 (2H, br s), 4.23 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0135】

参考例 90

1-イソプロピル-4-(2-メチル-3-(4-メチルフェノキシ)プロペン-1-イル)ベンゼン

p-クレゾール (3.50 g, 32.3 mmol) の DMF (70 mL) 溶液に窒素雰囲気下 0℃ で水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 1.42 g, 35.5 mmol) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に 1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)-4-イソプロピルベンゼン (9.0 g, 35.5 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物をジイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, ヘキサン-酢酸エチル 20:1) で精製し標題化合物 8.20 g (収率 91%) を得

た。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.98 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.53 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14-7.25 (4H, m)。

【0136】

参考例 91

4 - ((3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル) オキシ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル アセテート

参考例 90 と同様にして、酢酸 4 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニルを用い、標題化合物を合成した。収率 83 %。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.12 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.90 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 4.49 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.66 (2H, s), 7.18-7.25 (4H, m)。

【0137】

参考例 92

2 - (1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル) - 4 - メチルフェノール

参考例 90 で得た 1 - イソプロピル - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - メチルフェノキシ) プロペン - 1 - イル) ベンゼン (8.2 g, 29.2 mmol) の N, N - ジメチルアニリン (50mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 215 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、ジイソプロピルエーテルで希釈し、5 規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 4 : 1) で精製し標題化合物 7.80 g (収率 95 %) を得た。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.83 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 4.61 (1H, s), 4.75 (1H, s), 5.04 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.70-6.78 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【0138】

参考例 9 3

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 8 6 と同様にして、参考例 9 2 で得た 2-(1-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-2-プロペニル)-4-メチルフェノールを用い、標題化合物を合成した。収率 37%。融点 65-66℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.25 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.28 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.93-7.03 (3H, m), 7.15 (2H, d, $J = 7.8$ Hz)。

【0139】

参考例 9 4

3-(4-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 9 1 で得た 4-((3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロペン-2-イル)オキシ)-2,6-ジメチルフェニル アセテート (6.3 g, 17.9 mmol) の N,N-ジメチルアニリン (30 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 215℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を冷却後、ジイソプロピルエーテルで希釈し、5 規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さと 48% 臭化水素酸 (30 mL) - 酢酸 (5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下で 16 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さの DMF (30 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 556 mg, 13.9 mmol) を 0℃で加え、室温で 30 分間撹拌した。反応液にヨウ化メチル (1.97 g, 13.9 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製し油状物の標題化合物 2.10 g (収率 36%) を得た。融点 121-123℃ (メタノー

ル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.85 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (3H, s), 4.06 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.51-7.11 (4H, m)。

【0140】

参考例 95

7-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 18 と同様にして、参考例 93 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 86%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.25 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.61 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.35 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10-7.21 (3H, m)。

【0141】

参考例 96

7-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 18 と同様にして、参考例 94 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 定量的。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, s), 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.53 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.62 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.20 (4H, m)。

【0142】

参考例 97

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミン

参考例 24 と同様にして、参考例 95 で得た 7-ブロモ-3-(4-イソプロ

ピルフェニル) - 2, 2, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 79%。融点 80-81℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.56 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.01 (1H, br s), 4.28 (2H, s), 4.37 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.37 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21-7.44 (5H, m)。

【0143】

参考例 98

N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミン

参考例 24 と同様にして、参考例 96 で得た 7-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 79%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.44 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.42-3.67 (4H, m), 4.01 (1H, s), 4.35 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.50-7.18 (4H, m), 7.20-7.38 (5H, m)。

【0144】

参考例 99

3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミン

参考例 30 と同様にして、参考例 97 で得た N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 65%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.56 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 3.50 (2H, br s), 4.26 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.43 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d,

$J = 8.1 \text{ Hz}$ 。

【0145】

参考例 100

3-(4-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミン

参考例 30 と同様にして、参考例 98 で得た N-ベンジル-3-(4-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 83%。融点 111-112℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.50 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.44 (2H, br s), 3.60 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.62-7.11 (4H, m)。

【0146】

参考例 101

N-ベンジル-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 51 で得た 5-(ベンジルアミノ)-2,2,4,6-テトラメチル-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン (8.5 g, 28.8 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.18 g, 57.6 mmol) を室温下に加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮し 5-(ベンジルアミノ)-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-オール の粗精製物を得た。この化合物のトリフルオロ酢酸 (30 mL) 混合物に、トリエチルシラン (10 mL, 64 mmol) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液溶液を加え、水層をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンより結晶化させて標題化合物 4.1 g (収率 51%) を得た。融点 80-81℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.83 (1H, br s), 2.91 (2H, s), 3.96 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.25-7.42 (5H, m)。

【0147】

参考例 102

(2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル

参考例 101 で得た N-ベンジル-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (4.1 g, 14.6 mmol)、10%-パラジウム炭素 (50% 含水, 400 mg) ギ酸アンモニウム (1.84 g, 29.2 mmol) のメタノール (70 mL) 混合物を 2 時間加熱還流した。触媒をろ過で除き、ろ液を減圧下留去した。残さに水、酢酸エチルを加え有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンより結晶化させて 2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルアミン 2.60 g を得た。この化合物 (2.60 g, 13.5 mmol) および二炭酸ジ *tert*-ブチル (6.20 mL, 27.0 mmol) の THF (50 mL) 溶液を 16 時間加熱還流した。反応液に水を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをヘキサン-酢酸エチル結晶化し標題化合物 2.57 g (収率 60%) を得た。融点 121-123℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.90 (2H, s), 5.72 (1H, br s), 6.44 (1H, s)。

【0148】

参考例 103

(7-ブromo-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル

参考例 18 と同様にして、参考例 102 で得た (2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸を用い、標題化合物を合成した。収率 54%。融点 115-117℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.59 (15H, m), 2.08 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.01 (2H, s), 5.81 (1H, br s)。

【0149】

参考例 104

3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-2-アクリル酸エチル

水素化ナトリウム (60%流動パラフィン分散物, 5.92 g, 148 mmol) の DMF (150 mL) 懸濁液に、0℃で 2-ホスホノプロピオン酸トリエチル (35.0 g, 148 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液に 4-イソプロピルベンズアルデヒド (20.0 g, 135 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の目的物 30.1 g (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.92 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.21-7.38 (4H, m), 7.67 (1H, s)。

【0150】

参考例 105

2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-アクリル酸エチル

参考例 104 と同様にして、4-メチルベンズアルデヒドを用い、標題化合物を合成した。収率 91%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.12 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.37 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (1H, s)。

【0151】

参考例 106

3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-アクリル酸エチル

参考例 104 と同様にして、4-フルオロベンズアルデヒドを用いて、標題化合物を合成した。収率 97%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.10 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4

.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.43 (2H, m), 7.65 (1H, s)。

【0152】

参考例 107

(E)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2-アクリル酸エチル

水素化ナトリウム (60%流動パラフィン分散物, 10.4 g, 260 mmol) の DMF (200 mL) 懸濁液に、0℃でホスホノ酢酸トリエチル (58.2 g, 236 mmol) を加え、同温で10分間攪拌した。反応液に4-イソプロピルベンズアルデヒド (35.0 g, 260 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の目的物 47.5 g (収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.92 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 15.8$ Hz)。

【0153】

参考例 108

3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-2-プロペン-1-オール

参考例 104 で合成した 3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-2-アクリル酸エチル (9.00 g, 38.7 mmol) と塩化セリウム (1.00 g, 4.06 mmol) の THF (50 mL) 懸濁液に-40℃で水素化アルミニウムリチウム (1.47 g, 38.7 mmol) を4回にわけて30分で加え、同温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 8:1) にて精製し、油状の目的物 6.30 g (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.91 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.90 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.17 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.49 (1H, dd, J

= 2.6, 1.4 Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 1H 未確認。

【0154】

参考例 109

2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペン-1-オール

参考例 108 と同様にして、参考例 105 で合成した 2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-アクリル酸エチルを用いて、標題化合物を合成した。収率 42%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.08-7.22 (4H, m), 1H 未確認。

【0155】

参考例 110

3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペン-1-オール

参考例 108 と同様にして、参考例 106 で合成した 3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-アクリル酸エチルを用いて、標題化合物を合成した。収率 95%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.11 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.01 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 1H 未確認。

【0156】

参考例 111

3-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-2-プロペン-1-オール

アルゴン雰囲気下、ナトリウム *tert*-ブトキシド (10.6 g, 110 mmol) の DMF (60 mL) の溶液に、ホスホノ酢酸トリエチル (26.2 g, 110 mmol) を -10°C にて加え、同温で 1 時間攪拌した。その溶液に 4-ブロモベンズアルデヒド (18.5 g, 100 mmol) を 10°C 以下で加えた後、室温に昇温し 2 時間攪拌した。反応液を氷冷後、水 (60 mL) を加え、トルエンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた油状物を、トルエン (200 mL) に溶解し -10°C にてジヒドロビス (2-メトキシエトキシ) アルミン酸ナトリウム (70%トルエン溶液、41.5 g, 144 mmol) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。10%酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加え、有機

層を分離した。有機層を10%酒石酸カリウムナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 2 : 1）にて精製し、油状物の標題化合物 2 0 . 1 g（収率 8 8 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 1.87 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.19 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0 1 5 7】

参考例 1 1 2

(E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オール

参考例 1 0 8 と同様にして、参考例 1 0 7 で合成した (E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - アクリル酸エチルを用いて、標題化合物を合成した。収率 6 5 %。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.79-3.00 (2H, m), 4.30 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.35 (1H, dt, $J = 15.8, 5.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.10-7.39 (4H, m)。

【0 1 5 8】

参考例 1 1 3

1 - (3 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - プロペニル) - 4 - イソプロピルベンゼン

参考例 1 0 8 で合成した 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - オール (6 . 3 0 g, 3 3 . 1 mmol) のイソプロピルエーテル (5 0 mL) 溶液中に、三臭化リン (5 . 9 8 g, 2 2 . 1 mmol) を氷冷下で加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液に水を加え、イソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、油状の目的物 7 . 6 3 g（収率 9 1 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.03 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.90 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.15 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.62 (1H, s), 7.14-7.26 (4H, m)。

【0159】

参考例 114

1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)ベンゼン

参考例 113 と同様にして、2-メチル-3-フェニル-2-プロペン-1-オールを用いて、標題化合物を合成した。収率 89%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.64 (1H, s), 7.19-7.44 (5H, m)。

【0160】

参考例 115

1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)-4-メチルベンゼン

参考例 113 と同様にして、参考例 109 で合成した 2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペン-1-オールを用いて、標題化合物を合成した。収率 80%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.09-7.22 (4H, m)。

【0161】

参考例 116

1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)-4-フルオロベンゼン

参考例 113 と同様にして、参考例 110 で合成した 3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペン-1-オールを用いて、標題化合物を合成した。収率 79%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.01 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.27 (2H, m)。

【0162】

参考例 117

1-ブロモ-4-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)ベンゼン

トリフェニルホスフィン (24.3 g, 92.7 mmol) のアセトニトリル溶液 (180 mL) に臭素 (4.78 mL, 185 mmol) を 0℃ にて滴下し、同温にて 30 分攪拌した。その溶液に参考例 111 で得た、3-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-2

ープロペン-1-オール (20.1 g, 88.3 mmol) のアセトニトリル溶液 (60 mL) を加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテル (200 mL) を加え、不溶物をろ過にて除いた。ろ液を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物を油状物とし 25.0 g (収率 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.12 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0163】

参考例 118

1-((E)-3-ブロモ-1-プロペニル)-4-イソプロピルベンゼン

参考例 113 と同様にして、参考例 112 で合成した (E)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2-プロペン-1-オールを用いて、標題化合物を合成した。収率 72%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.89 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.16 (2H, dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz), 6.35 (1H, dt, $J = 15.4, 7.8$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.14-7.35 (4H, m)。

【0164】

参考例 119

N-(4-((3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-2-プロペニル)オキシ)-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミド

N-(4-ヒドロキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミド (3.00 g, 16.7 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に窒素雰囲気下 0℃で水素化ナトリウム (60%流動パラフィン分散物, 0.74 g, 18.4 mmol) を加え、同温で10分間攪拌した。反応液に参考例 113 で合成した 1-((3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)-4-イソプロピルベンゼン (4.66 g, 18.4 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ標題化合物 3.70 g (収率 63%) を得た。融点 153-

155℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.07-2.34 (9H, m), 2.91 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.59-6.84 (3H, m), 7.17-7.36 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.41 (0.5H, s)

。

【0165】

参考例 120

N-(2, 3, 6-トリメチル-4-((2-メチル-3-フェニル-2-プロペニル)オキシ)フェニル)ホルムアミド

参考例 119と同様にして、参考例 114で合成した1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)ベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 41%。融点 152-154℃。(酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.10-2.32 (9H, m), 4.54 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.69-6.90 (1H, m), 7.11-7.41 (5H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.41 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

【0166】

参考例 121

N-(2, 3, 6-トリメチル-4-((2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペニル)オキシ)フェニル)ホルムアミド

参考例 119と同様にして、参考例 115で合成した1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)-4-メチルベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 44%。融点 167-169℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, s), 2.07-2.38 (9H, m), 2.35 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.82-7.09 (1H, m), 7.11-7.31 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.38 (0.5H, s)。

【0167】

参考例 122

N-(4-((3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペニル)オキシ)-2, 3, 6-トリメチルフェニル)ホルムアミド

参考例 119 と同様にして、参考例 116 で合成した 1-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)-4-フルオロベンゼンを用いて、標題化合物を合成した。収率 52%。融点 164-165℃。(酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (3H, s), 2.12-2.32 (9H, m), 4.53 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.71-6.95 (1H, m), 7.04 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 8.04 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

【0168】

参考例 123

N-(4-((3-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-2-プロペニル)オキシ)-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミド

参考例 119 と同様にして、参考例 117 で合成した 1-ブロモ-4-(3-ブロモ-2-メチル-1-プロペニル)ベンゼンを用いて、標題化合物を合成した。収率 79%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95-1.97 (3H, m), 2.18-2.27 (9H, m), 4.52 (2H, brd, $J = 4.4$ Hz), 6.58 (1H, brs), 6.65 (1H, brs), 6.78 (1H, brd, $J = 15.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.99 (0.5H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.42 (0.5H, d, $J = 1.5$ Hz)。

【0169】

参考例 124

N-(4-((E)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2-プロペニル)オキシ)-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミド

参考例 118 で合成した 1-((E)-3-ブロモ-1-プロペニル)-4-イソプロピルベンゼンを用いて、標題化合物を合成した。収率 59%。融点 165-167℃。(酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.13-2.27 (9H, m), 2.90 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.66 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 15.8, 5.8$ Hz), 6.65-6.88 (3H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

【0170】

参考例 125

3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 119 で合成した N-(4-((3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-2-プロペニル)オキシ)-2, 3, 6-トリメチルフェニル)ホルムアミド (3.70 g, 10.5 mmol) の N, N-ジメチルアニリン (20 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 215℃ で 6 時間撹拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、2 規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、N-(4-ヒドロキシ-3-(1-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-2-プロペニル)-2, 5, 6-トリメチルフェニル)ホルムアミドの粗生成物を得た。この化合物 (2.98 g, 8.47 mmol) と濃塩酸 (20 mL)-メタノール (60 mL) 混合物を窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残さを 8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さをイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させ標題化合物 2.23 g (収率 66%) を得た。

融点 130-132℃。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.40-2.60 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.72-7.00 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

【0171】

参考例 126

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 125 と同様にして、参考例 120 で合成した N-(2, 3, 6-トリメチル-4-((2-メチル-3-フェニル-2-プロペニル)オキシ)フェニル)ホルムアミドを用いて、標題化合物を合成した。収率 67%。融点 129-131℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.20 (2H, br s), 4.12 (1H, s), 6.70-7.30 (5H, m)。

【0172】

参考例 127

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 125 と同様にして、参考例 121 で合成した N-(2, 3, 6-トリメチル-4-((2-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペニル)オキシ)フェニル)ホルムアミド (5.43 g, 16.8 mmol) を用いて、標題化合物を合成した。収率 57%。融点 114-115℃。(石油エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.23 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.23 (4H, m)。

【0173】

参考例 128

3-(4-フルオロフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 125 と同様にして、参考例 122 で合成した N-(4-((3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペニル)オキシ)-2, 3, 6-トリメチルフェニル)ホルムアミドを用いて、標題化合物を合成した。収率 78%。融点 125-127℃。(石油エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.10 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.62-7.20 (4H, m)。

【0174】

参考例 129

3-(4-ブロモフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 125 と同様にして、参考例 123 で合成した N-(4-((3-(4

ーブロモフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニル) オキシ) - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミドを用いて、標題化合物を合成した。収率 56 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.23 (2H, br), 4.07 (1H, s), 6.83 (2H, br), 7.36 (2H, brd, $J = 8.0$ Hz)。

【0175】

参考例 130

N - (4 - ヒドロキシ - 3 - (1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニル) - 2, 5, 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミド

参考例 124 で合成した N - (4 - ((E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニル) オキシ) - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミド (5.80 g, 17.2 mmol) の N, N - ジメチルアニリン (50 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 215℃ で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、2 規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残さを酢酸エチルで結晶化させ標題化合物 3.50 g (収率 60%) を得た。融点 170 - 171℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.40 (6H, m), 2.11-2.27 (9H, m), 2.77-3.00 (1H, m), 5.00-5.22 (2H, m), 5.30-5.42 (1H, m), 6.30-6.85 (2H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.97 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.43 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

【0176】

参考例 131

3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩

参考例 130 で合成した N - (4 - ヒドロキシ - 3 - (1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - プロペニル) - 2, 5, 6 - トリメチルフェニル) ホルムアミド (3.50 g, 10.4 mmol) と炭酸カルシウム (1.35 g, 13.5 mmol) の THF (15 mL) - メタノール (15 mL) の懸濁液にベンジルトリメチルアンモニウムヨードジクロリド (3.90 g, 11.4 mmol)

をゆっくりと加えた。反応液を室温で30分間攪拌した。不溶物をろ別後、溶媒を減圧濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を10%ナトリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、4.08 gのN-(2-ヨードメチル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ホルムアミドを得た。この化合物(4.08 g, 8.81 mmol)と1,8-ジアザビシクロ(5,4,0)-7-ウンデセン(6.58 mL, 44.0 mmol)のトルエン(30 mL)溶液をアルゴン雰囲気下で100℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を2規定塩酸、水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 20:1)にて精製し2.40 gのN-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチル-1-ベンゾフラン-5-イル)ホルムアミドを得た。この化合物(2.40 g, 7.18 mmol)の濃塩酸(20 mL)-メタノール(60 mL)混合物を窒素雰囲気下で2時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残さを8規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、油状の遊離塩基1.80 gを得た。この遊離塩基(0.50 g, 1.63 mmol)を塩酸-メタノール溶液に溶かし、溶媒を減圧濃縮し、得られた残さをメタノールにより結晶化させ目的物0.41 g(収率 41%)を得た。融点 194-197℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.30 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.94 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 7.13-7.26 (4H, m), 10.1 (2H, br s), 1H 未確認。

【0177】

参考例 132

4-メトキシ-2,3,6-トリメチルアニリン

N-(4-ヒドロキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミド(3

0.0 g, 167 mmol) を 4 規定水酸化カリウム水溶液 (100 mL) とメタノール (300 mL) の混合溶媒中に溶かし、その溶液に室温で硫酸ジメチル (42.0 g, 334 mmol) を加え、14 時間加熱還流した。冷却後析出した結晶をろ取することにより N-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)ホルムアミドの粗生成物を得た。この化合物のメタノール (200 mL) 懸濁液に濃塩酸 (50 mL) を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた抽出液を 10% ハイドロサルファイトナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。残さをイソプロピルエーテルから結晶化させて目的物 21.0 g (収率 76%) を得た。融点 70-72℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.16 (1H, br s), 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, s)。

【0178】

参考例 133

4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルカルバミド酸 tert-ブチル
参考例 132 で合成した 4-メトキシ-2,3,6-トリメチルアニリン (21.0 g, 127 mmol) とトリエチルアミン (21.0 mL, 152 mmol) の THF (150 mL) 溶液に室温で二炭酸ジ tert-ブチル (32 mL, 140 mmol) を加え、14 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残さに水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて標題化合物 25.2 g (収率 75%) を得た。融点 104-106℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.81 (1H, br s), 6.58 (1H, s)。

【0179】

参考例 134

3-ブロモ-4-メトキシ-2,5,6-トリメチルフェニルカルバミド酸 t e

tert-ブチル

参考例 133 で合成した 4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルフェニルカルバミド酸 tert-ブチル (12.7 g, 47.9 mmol)、酢酸ナトリウム (4.72 g, 57.5 mmol) の酢酸 (50 mL) 溶液に、室温で臭素 (8.42 g, 52.7 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (80 mL) を注ぎ、析出した結晶をろ取し酢酸エチルに溶解させた。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残さをメタノールから結晶化させて標題化合物 15.0 g (収率 91%) を得た。融点 159-161℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.92 (1H, br s)。

【0180】

参考例 135

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 134 で合成した 3-ブロモ-4-メトキシ-2, 5, 6-トリメチルフェニルカルバミド酸 tert-ブチル (27.8 g, 80.8 mmol) の THF (150 mL) 溶液に、-78℃で n-ブチルリチウム (1.6 M, 110 mL, 176 mmol) ヘキサン溶液を加え、同温で 20 分間攪拌した。反応液に 2-メチル-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オン (13.1 g, 80.7 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (150 mL) を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮し 3-(1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-メチルフェニル)プロピル)-4-メトキシ-2, 5, 6-トリメチルフェニルカルバミド酸 tert-ブチルの粗生成物 26.0 g を得た。この化合物と 47% 臭化水素酸 (100 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下において、4 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。

残さをイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて標題化合物 14. 8 g (収率 62%) を得た。 融点 114-115℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.10 (4H, m)。

【0181】

参考例 136

(+) - 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 135 で合成した 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを高速液体クロマトグラフィー (機器: Waters セミ分取システム、カラム: CHIRALCEL OD (20 (i, d) x 250 mm) ダイセル化学工業株式会社製)、移動層: ヘキサン: イソプロピルアルコール = 95:5, 流速: 5 mL/min、カラム温度: 30℃、注入量: 40 mg) を用いて保持時間の小さい方を分取した。 融点 87-89℃。 $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ (c = 0.495, メタノール)。

【0182】

参考例 137

(-) - 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 135 で合成した 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを高速液体クロマトグラフィー (機器: Waters セミ分取システム、カラム: CHIRALCEL OD (20 (i, d) x 250 mm) ダイセル化学工業株式会社製)、移動層: ヘキサン: イソプロピルアルコール = 95:5, 流速: 5 mL/min、カラム温度: 30℃、注入量: 40 mg) を用いて保持時間の大きい方を分取した。 融点 88-90℃。 $[\alpha]_D^{20} = -4.3^\circ$ (c = 0.499, メタノール)。

【0183】

参考例 138

(+) - 3 - (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

ジ-p-トルオイル-D-酒石酸(3.86 g, 10 mmol) を 70℃ にてイソプロピルアルコール (14.2 mL) に溶解し、参考例 129 で合成した 3 - (4-ブロモフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (3.60 g, 10 mmol) のアセトニトリル (47.5 mL) 溶液を、内温 60℃ を保ちながら滴下した。3 時間ほどかけて 30℃ にまで冷却し、さらに同温で 2 時間攪拌した。晶出結晶をろ取し、少量の冷アセトニトリルにて洗浄した。得られた粗ジアステレオマー塩をアセトニトリル (29.6 mL) に懸濁し、1 晩攪拌した。結晶をろ取し、少量の冷アセトニトリルにて洗浄後、減圧下乾燥した。結晶を酢酸エチル (100 mL) に懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えて良く攪拌し、有機層を分液した。有機層を水 (100 mL) および飽和食塩水 (100 mL) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下乾燥し、冷ヘキサンより結晶化し、標題化合物 1.13 g (収率 31%) を得た。融点 143-144℃ (ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +11.6^\circ$ (c=0.5, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.00 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.25 (2H, brs), 4.07 (1H, s), 6.85 (2H, br), 7.36 (2H, br d, J=6.9 Hz)。

【0184】

参考例 139

(3R) - (+) - 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3 - (4-メチルフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン

参考例 138 と同様に、参考例 127 で合成した 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3 - (4-メチルフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を得た。収率 39%。融点 87-89℃ (ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ (c=0.5, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.00 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.78 (2H, br), 4.09 (1H, s), 6.83 (2H, br), 7.04 (2H, brd, $J=7.4$ Hz).

【 0 1 8 5 】

参考例 1 4 0

2 - (2 , 3 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルフェニル) プロパン - 1 - オール

2 , 3 - ジメチルフェノール (12.2 g, 100 mmol) と炭酸カリウム (27.4 g, 200 mmol) の DMSO (138 mL) 混合物に、2 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (42.2 g, 175 mmol) を室温にて加え、35℃に昇温した。同温にて24時間攪拌後、冷水 (300 mL) に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を4規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン 1 : 9) にて精製し2 - (2 , 3 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルフェニル) プロパン - 1 - オンを油状物として得た。得られた油状物をメタノール (200 mL) に溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム (3.8 g, 100 mmol) を加えた後、室温に昇温した。同温にて1時間攪拌後、0℃に冷却し、1規定塩酸にて中和し、減圧下溶媒を留去した。残さを酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 1 7 . 1 g (収率 60%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.12 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.83 - 7.07 (3H, m), 7.14 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【 0 1 8 6 】

参考例 1 4 1

2 , 2 , 6 , 7 - テトラメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン

参考例 1 4 0 で合成した、2 - (2 , 3 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチル

— 1 — (4-メチルフェニル) プロパン-1-オール (17.0 g, 60 mmol) のトルエン溶液 (200 mL) に、0℃にてトリフルオロメタンスルホン酸 (0.53 mL, 6 mmol) を加え、50℃に昇温した。同温にて30分攪拌後、還流条件下2時間反応した。反応液を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。有機層を分離し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルーヘキサン 1:9) にて精製し、標題化合物 9.3 g (収率 58%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.57 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.29 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0187】

参考例 142

5-ブロモ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 18 と同様にして、参考例 141 で得られた、2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 92%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.55 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.27 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0188】

参考例 143

N-ベンジル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン)-5-アミン

参考例 24 と同様にして、参考例 142 で得られた、5-ブロモ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを用い、標題化合物を合成した。収率 99%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, s), 1.55 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s)

), 2.33 (3H, s), 3.47 (2H, s), 4.17 (1H, s), 4.27 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.36 (5H, m)。

【0189】

参考例 144

N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン)-5-アミン

参考例 143 で得られた、N-ベンジル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン)-5-アミン (6.60 g, 17.8 mmol) のエタノール溶液 (70 mL) に、12 規定塩酸 (0.1 mL) と 10%-パラジウム炭素 (50% 含水、0.33 g) を加え、5 気圧の水素条件下室温にて 2 時間攪拌した。触媒をろ過にて除き、ろ液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 1:4) にて精製し、標題化合物 4.42 g (収率 88%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.25 (2H, br), 4.23 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0190】

参考例 145

N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(3-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド (303 mg, 1 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、市販の 3-トリルマグネシウムブロミド (1.0 M, 10 mL, 10 mmol) THF 溶液をアルゴン雰囲気下、0℃で滴下し、室温まで昇温した。1 時間攪拌後、反応液を氷に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減

圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 265 mg (収率 67%) を得た。融点 113-114℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.59 (3H, s), 2.18-2.22 (8H, m), 2.36 (3H, s), 2.40 (1H, brs), 6.80 (1H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.35 (1H, s)。

【0191】

参考例 146

N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(フェニルエチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

2-クロロエチルベンゼン (648 mg, 4.6 mmol) の THF (5 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下、マグネシウム (112 mg, 4.6 mmol) と触媒量のヨウ素の混合物に滴下し、30分間攪拌した。反応液に参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド (300 mg, 0.98 mmol) の THF (3 mL) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷に加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 5:95~40:60) により精製後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 201 mg (収率 51%) を得た。融点 99-100℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.99-2.30 (11H, m), 2.80 (1H, dt, $J = 12.9, 4.8$ Hz), 2.97 (1H, dt, $J = 12.9, 4.8$ Hz), 6.77 (1H, brs), 7.15-7.31 (6H, m)。

【0192】

参考例 147

N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

1-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (827 mg, 3.43 mmol) の THF (8 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液, 1.85 mL, 2.94 mmol) を -78℃ で滴下し、30 分間攪拌した。反応液に参考例 65 で得た 3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド (300 mg, 0.98 mmol) の THF (3 mL) 溶液を -78℃ で滴下し、30 分間攪拌した。反応液を室温に昇温し、1 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 5:95~40:60) により精製後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 267 mg (収率 59%) を得た。融点 160-161℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.00 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 7.15-7.36 (5H, m)。

【0193】

参考例 148

N-(3-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-3-(2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 145 と同様に、参考例 65 で得た 3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと市販の 2-トリルマグネシウムブロミドを用いて標題化合物を合成した。収率 43%。融点 111-112℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.68 (3H, s), 2.17-2.26 (9H, m), 2.64 (3H, s), 6.82 (1H, brs), 6.90-7.26 (5H, m)。

【0194】

参考例 149

N-(3-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-3-フェニル-2,3

ージヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 146 と同様に、参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと市販のフェニルリチウムを用いて標題化合物を合成した。収率 58%。融点 109-111℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.85 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.18-2.22 (8H, m), 2.37 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 7.12 (1H, s), 7.27-7.38 (3H, m), 7.47-7.50 (2H, m)。

【0195】

参考例 150

N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 146 と同様に、参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと 2-ブロモナフタレンを用いて標題化合物を合成した。収率 65%。融点 142-144℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.65 (3H, s), 2.20-2.24 (8H, m), 2.46 (1H, brs), 6.82 (1H, brs), 7.16 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80-7.86 (3H, m), 7.99 (1H, s)。

【0196】

参考例 151

N-(3-ヒドロキシ-3-(3-イソプロピルフェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 146 と同様に、参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと 1-ブロモ-3-イソプロピルベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 76%。融点 136-137℃ (酢酸エチル-ヘキ

サン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.23 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.60 (3H, s), 2.14-2.22 (9H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 6.77 (1H, brs), 7.14-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.39 (1H, s)。

【0197】

参考例 152

N-(3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 145と同様に、参考例 65で得た3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと市販の2-メトキシフェニルマグネシウムブロミドを用いて標題化合物を合成した。収率 58%。融点 168-169℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.66 (3H, s), 2.15-2.21 (8H, m), 3.94 (3H, s), 5.17 (1H, brs), 6.82 (1H, brs), 6.89-6.97 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0198】

参考例 153

N-(3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 146と同様に、参考例 65で得た3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと1-ブロモ-4-イソプロピルベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 42%。融点 119-121℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.24 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.60 (3H, s), 2.18-2.22 (8H, m), 2.29 (1H, s), 2.80-2.95 (1H, m), 6.8

0 (1H, brs), 7.15 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0199】

参考例 154

N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-チエニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 146 と同様に、参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと 2-ブロモチオフェンを用いて標題化合物を油状物として得た。収率 86%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.64 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.63 (1H, brs), 6.81 (1H, brs), 6.94-7.01 (2H, m), 7.29-7.32 (2H, m)。

【0200】

参考例 155

N-(3-ベンジル-3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 145 と同様に、参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと市販のベンジルマグネシウムクロリドを用いて標題化合物を合成した。収率 88%。融点 212-213°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (9H, s), 1.31 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.75 (1H, s), 2.09-2.17 (8H, m), 3.02 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.16 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.66 (1H, brs), 7.20-7.38 (5H, m)。

【0201】

参考例 156

N-(3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルベンジル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジ

メチルブタンアミド

参考例 146 と同様に、参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミドと 4-イソプロピルベンジルクロリドを用いて標題化合物を合成した。収率 94%。融点 177-178℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 1.23 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.04 (1H, s), 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (2H, m), 2.84-2.95 (1H, m), 3.00 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 6.66 (2H, brs), 7.15 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0202】

参考例 157

N-(3-ブチル-3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 147 と同様に、参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミドと市販のn-ブチルリチウムを用いて標題化合物を合成した。収率 78%。融点 161-162℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.13 (9H, s), 1.30-1.43 (6H, m), 1.49 (3H, s), 1.60-1.79 (3H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.24 (2H, s), 6.77 (1H, brs), 7.23 (1H, s)。

【0203】

参考例 158

N-(3-(2-フリル)-3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 147 と同様に、参考例 65 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミドとフランを用いて標題化合物を合成した。収率 88%。

融点 108-110℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.13 (9H, s), 1.59 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.59 (1H, brs), 6.35-6.37 (2H, m), 6.79 (1H, brs), 7.37 (1H, s), 7.43 (1H, s)。

【0204】

参考例 159

N-(3-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 146 と同様に、参考例 65 で得た 3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと 1-ブロモ-2,4-ジメトキシベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 62%。融点 150-151℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.65 (3H, s), 2.12-2.20 (8H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.03 (1H, brs), 6.43 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.92 (1H, brs), 7.05-7.08 (2H, m)。

【0205】

参考例 160

N-(3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 147 と同様に、参考例 65 で得た 3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと 1,4-ジブロモベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 93%。融点 118-119℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.17-2.22 (8H, m), 2.44 (1H, brs), 6.80 (1H, brs), 7.10 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8$

.4 Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0206】

参考例 161

N-(3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 146 と同様に、参考例 65 で得た 3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと 1-ブロモ-4-メトキシベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 72%。融点 110-111℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.18-2.24 (9H, m), 3.81 (3H, s), 6.78 (1H, brs), 6.88 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.40 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)。

【0207】

参考例 162

N-(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 145 と同様に、参考例 63 で得た 3,3-ジメチル-N-(2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと市販のシクロヘキシルマグネシウムブロミドを用いて標題化合物を合成した。収率 66%。融点 170-171℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60-2.10 (30H, m), 2.12 (3H, s), 2.20-2.40 (5H, m), 6.55 (1H, br s)。

【0208】

参考例 163

N-(3-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(2-ピリジ

ル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 147 と同様に、参考例 63 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと 2-ブロモピリジンを用いて標題化合物を合成した。収率 45%。融点 205-207℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.25 (2H, s), 6.01 (1H, br s), 6.85 (1H, br s), 7.06 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.60 (1H, dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz)。

【0209】

参考例 164

N-(3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 147 と同様に、参考例 63 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミドと 4-ブロモアニソールを用いて標題化合物を合成した。収率 47%。融点 98-99℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, s), 1.13 (9H, s), 1.51 (3H, s), 1.85 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (2H, s), 3.79 (3H, s), 6.59 (1H, br), 6.83 (3H, br), 7.38 (1H, br)。

【0210】

参考例 165

N-(3-ヒドロキシ-3-(3-メトキシフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 147 と同様に、参考例 63 で得た 3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

5-イル) ブタンアミドと 3-ブロモアニソールを用い、標題化合物を合成した。収率 46%。融点 154-155℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, s), 1.13 (9H, s), 1.52 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.27 (2H, s), 3.80 (3H, brs), 6.45 (1H, br), 6.53 (1H, s), 6.75-6.84 (1H, m), 7.20 (2H, br)。

【0211】

参考例 166

N-(3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,5,6-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 146 と同様に、参考例 64 で得た 3,3-ジメチル-N-(2,2,4,5,6-ペンタメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)ブタンアミドと 1-ブロモ-4-イソプロピルベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 71%。融点 178-179℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 (3H, s), 1.14 (9H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.35 (1H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 6.40-7.80 (5H, m)。

【0212】

参考例 167

(3-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 tert-ブチル

参考例 147 と同様に、参考例 62 で得た (2,2,4,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 tert-ブチルと 1-ブロモ-4-メチルベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 64%。非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.20-1.60 (9H, m), 1.50 (3H, s), 1.88 (

3H, s), 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.77 (1H, br s), 6.40-8.20 (4H, m), 1H未確認。

【0213】

参考例 168

(3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 tert-ブチル

参考例 147と同様に、参考例 62で得た(2,2,4,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 tert-ブチルと1-ヨード-4-イソプロピルベンゼンを用いて標題化合物を合成した。収率 34%。融点 155-157℃(ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.20-1.64 (9H, m), 1.52 (3H, s), 1.89 (3H, s), 2.08 (1H, s), 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.74-3.06 (1H, m), 5.75 (1H, br s), 6.40-8.20 (4H, m)。

【0214】

参考例 169

(3-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(2-ナフチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 tert-ブチル

参考例 147と同様に、参考例 62で得た(2,2,4,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 tert-ブチルと2-ブロモナフタレンを用いて標題化合物を合成した。収率 50%。非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, br s), 1.20-1.70 (9H, m), 1.57 (3H, s), 1.86 (3H, br s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.29 (1H, s), 5.77 (1H, br s), 6.60-8.60 (7H, m)。

【0215】

参考例 170

N-(3-(3-ホルミルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチル

ルブタンアミド

2-(3-ブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン (1.65 mL, 10.9 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液, 6.4 mL, 10.2 mmol) を -78℃ で滴下し、30 分間攪拌した。反応液に参考例 65 で得た 3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド (1.0 g, 3.30 mmol) の THF (10 mL) 溶液を -78℃ で滴下し、30 分間攪拌した。反応液を室温に昇温し、1 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 5:95 ~ 40:60) により精製し、N-(3-(3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを非晶状粉末として 1.38 g (収率 92%) で得た。得られた N-(3-(3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (300 mg, 0.66 mmol) のアセトン (4 mL) - 水 (0.3 mL) 混合溶液中にピリジニウム p-トルエンスルホナート (5 mg, 0.03 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さを THF-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標題化合物 194 mg (収率 72%) を得た。

融点 189-190℃。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.59 (3H, s), 2.18-2.22 (8H, m), 2.66 (1H, s), 6.86 (1H, brs), 7.11 (1H, s), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.99 (1H, s), 10.01 (1H, s)。

【0216】

参考例 171

N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

実施例 21 と同様に、参考例 167 で得た N-(3-(3-ホルミルフェニル)-3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を得た。収率 86%。融点 169-171℃ (THF-ジイソプロピルエーテル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.65 (1H, brs), 2.17-2.20 (8H, m), 2.41 (1H, brs), 4.60 (2H, s), 6.85 (1H, brs), 7.10 (1H, s), 7.25-7.42 (3H, m), 7.49 (1H, s)。

【0217】

参考例 172

N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

実施例 22 と同様に、参考例 65 で得た N-(3-(3-ホルミルフェニル)-3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド、およびメチルマグネシウムブロミドを用いて標題化合物を合成した。収率 43%。融点 206-207℃ (THF-ジイソプロピルエーテル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.46-1.49 (3H, m), 1.60 (3H, s), 2.17-2.21 (9H, m), 2.27 (1H, brs), 4.88 (1H, brs), 6.80 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.30-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, s)。

【0218】

参考例 173

N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 63 と同様に、参考例 83 で得た 5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-オールと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用いて標題化合物を合成した。収率 59%。融点 146-148℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.51 (3H, s), 1.71 (1H, s), 1.85 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.33 (3H, s), 6.60 (1H, br s), 6.82-7.80 (4H, m)。

【0219】

参考例 174

N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 63 と同様に、参考例 84 で得た 5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-オールと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用いて標題化合物を合成した。収率 82%。非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, br. s), 1.11 (9H, s), 1.58 (3H, s), 1.83 (3H, br. s), 2.19 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.38 (1H, br. s), 6.40-8.60 (7H, m), 6.60 (1H, br. s)。

【0220】

参考例 175

N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-メチルブタンアミド

参考例 63 と同様に、参考例 84 で得た 5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-オールと 3-メチルブチルクロリドを用いて標題化合物を合成した。収率 32%。融点 108-110℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-1.10 (9H, m), 1.50-1.95 (7H, m), 2.05-2.80 (9H,

m), 6.65 (1H, br s), 7.00-8.32 (7H, m)。

【0221】

参考例 176

N-(tert-ブチル)-N'-(3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 6, 7-ペ
ンタメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5
-イル) ウレア

実施例 14 と同様に、参考例 84 で得た 5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペ
ンタメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3
-オールを用いて標題化合物を合成した。収率 74%。融点 212-214
℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (3H, br s), 1.27 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.88 (3H,
br s), 2.21 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.44 (1H, br s), 4.12 (1H, br s), 5
.33 (1H, br. s), 6.60-8.60 (7H, m)。

【0222】

参考例 177

3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-メチルフェ
ニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミド

参考例 148 で得た N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-
3-(2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル
) -3, 3-ジメチルブタンアミド (120 mg, 0.3 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルシラン (71 mg, 0.6 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 5:95~35:65) により精製後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 93 mg (収率 79%) を得た。融点 161-162℃。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.15-2.19 (8H, m), 2.39 (3H, s), 4.57 (1H, s), 6.60-6.75 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.0

0-7.18 (3H, m)。

【0223】

参考例 178

3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(3-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド

参考例 177と同様に、参考例 145で得たN-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(3-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 87%。融点 156-157℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.55 (3H, s), 2.15-2.19 (8H, m), 2.31 (3H, s), 4.27 (1H, s), 6.70 (1H, brs), 6.85-6.92 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 8.4$ Hz)。

【0224】

参考例 179

N-(3-(3-イソプロピルフェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177と同様に、参考例 151で得たN-(3-ヒドロキシ-3-(3-イソプロピルフェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 65%。融点 162-163℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.20 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.57 (3H, s), 2.15-2.20 (8H, m), 2.80-2.91 (1H, m), 4.32 (1H, s), 6.72 (1H, brs), 6.90-7.09 (3H, m), 7.08-7.25 (2H, m)。

【0225】

参考例 180

N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-

ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 149 で得た N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 82%。融点 182-183℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.57 (3H, s), 2.15-2.20 (8H, m), 4.32 (1H, s), 6.72 (1H, brs), 6.95 (1H, s), 7.06-7.11 (2H, m), 7.23-7.31 (3H, m)。

【0226】

参考例 181

N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 150 で得た N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-ナフチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を油状物として得た。収率 84%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.06 (9H, s), 1.60 (3H, s), 2.16-2.22 (8H, m), 4.47 (1H, s), 6.77 (1H, brs), 6.93 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.58 (1H, brs), 7.73-7.82 (3H, m)。

【0227】

参考例 182

N-(3-(2-メトキシフェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 152 で得た N-(3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 82%。融点 169-170℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.57 (3H, s), 2.15-2.19 (

8H, m), 3.85 (3H, s), 4.82 (1H, s), 6.72 (1H, brs), 6.75-6.91 (4H, m), 7.15-7.26 (1H, m)。

【0228】

参考例 183

N-(3-ベンジル-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 155 で得た N-(3-ベンジル-3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 56%。融点 186-187℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (9H, s), 1.33 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (2H, s), 2.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.42 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.49 (1H, s), 6.62 (1H, brs), 7.17-7.33 (5H, m)。

【0229】

参考例 184

N-(3-(4-イソプロピルベンジル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 156 で得た N-(3-ヒドロキシ-3-(4-イソプロピルベンジル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 63%。融点 130-132℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 1.23 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.04 (1H, s), 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (2H, m), 2.84-2.95 (1H, m), 3.00 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 6.66 (2H, brs), 7.15 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0230】

参考例 185

N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-チエニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177と同様に、参考例 154で得たN-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-チエニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 65%。 融点 137-138℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.15-2.21 (8H, m), 4.61 (1H, s), 6.77 (1H, brs), 6.85 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 4.8, 3.4$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。

【0231】

参考例 186

N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177と同様に、参考例 147で得たN-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 47%。 融点 155-156℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.00 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 7.15-7.36 (5H, m)。

【0232】

参考例 187

N-(3-ブチル-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177と同様に、参考例 157で得たN-(3-ブチル-3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 77%。 融点 129-130℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.13 (9H, s), 1.30-1.43 (6H, m), 1.49 (3H, s), 1.60-1.79 (3H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.24 (2H, s), 6.77 (1H, brs), 7.23 (1H, s)。

【0 2 3 3】

参考例 1 8 8

N- (3- (2-フリル) -2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 1 7 7 と同様に、参考例 1 5 8 で得た N- (3- (2-フリル) -3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 67%。融点 126-127°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.59 (3H, s), 2.12-2.22 (8H, m), 4.44 (1H, s), 6.10 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.30-6.33 (1H, m), 6.74 (1H, brs), 7.10 (1H, s), 7.35-7.36 (1H, m)。

【0 2 3 4】

参考例 1 8 9

N- (2, 2, 6, 7-テトラメチル-3- (フェニルエチル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 1 7 7 と同様に、参考例 1 4 6 で得た N- (3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-3- (フェニルエチル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 92%。融点 158-159°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.86-1.96 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.33 (2H, s), 2.65-2.83 (2H, m), 3.03 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.73 (1H, brs), 7.17-7.31 (6H, m)。

【0 2 3 5】

参考例 1 9 0

N- (3- (4-ブロモフェニル) -2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 160 で得た N- (3- (4-ブロモフェニル) -3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 88%。 融点 171-172℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.54 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.20 (2H, s), 4.28 (1H, s), 6.72 (1H, brs), 6.94-6.98 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0236】

参考例 191

N- (3- (4-メトキシフェニル) -2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 161 で得た N- (3-ヒドロキシ-3- (4-メトキシフェニル) -2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 82%。 融点 169-170℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.54 (3H, s), 2.14-2.20 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.27 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.82 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)。

【0237】

参考例 192

N- (3- (2, 4-ジメトキシフェニル) -2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 159 で得た N- (3- (2, 4-ジメトキシフェニル) -3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 82%。 融点 146-147℃ (酢酸エチル-

ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.55 (3H, s), 2.14-2.19 (8H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.73 (1H, s), 6.35 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz), 6.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (1H, brs), 6.90 (1H, s)。

【0 2 3 8】

参考例 1 9 3

N- (3-シクロヘキシル-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 1 7 7 と同様に、参考例 1 6 2 で得た N- (3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 48%。融点 198-199℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50-2.20 (35H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.67 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.55 (1H, br s)。

【0 2 3 9】

参考例 1 9 4

3, 3-ジメチル-N- (2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3- (2-ピリジル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミド

参考例 1 7 7 と同様に、参考例 1 6 3 で得た N- (3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3- (2-ピリジル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 52%。融点 210-212℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.55 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.26 (2H, s), 4.41 (1H, s), 6.52 (1H, br s), 6.78 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.6$, 4.4 Hz), 7.54-7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

【0 2 4 0】

参考例 1 9 5

N-(3-(4-メトキシフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 164 で得た N-(3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを用い、標題化合物を合成した。収率 40%。 融点 175-176℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.48 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.24 (2H, s), 3.76 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.76 (1H, brd, $J = 5.4$ Hz), 6.83 (2H, br)。

【0241】

参考例 196

N-(3-(3-メトキシフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 165 で得た N-(3-ヒドロキシ-3-(3-メトキシフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを用い、標題化合物を合成した。収率 77%。 融点 166-167℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.49 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 4.09 (1H, s), 6.25 (1H, br), 6.47 (1H, s), 6.60-6.85 (2H, m), 7.08 (1H, br)。

【0242】

参考例 197

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,5,6-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 177 と同様に、参考例 166 で得た、N-(3-ヒドロキシ-3-(

4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 5, 6-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用い、標題化合物を合成した。収率 53%。融点 152-153℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.14 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.46 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.11 (1H, s), 6.40-7.15 (5H, m)。

【0243】

参考例 198

N-(3-(4-ホルミルフェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 190 で得た N-(3-(4-ブロモフェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド (500 mg, 1.13 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液, 1.56 mL, 2.48 mmol) を -78℃ で滴下し、30 分間攪拌した。同温度で反応液に DMF (90 mg, 1.24 mmol) を加え 30 分間攪拌した後、室温まで昇温し 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 5:95 ~ 45:55) により精製後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 204 mg (収率 46%) を得た。

融点 169-170℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.04-2.20 (8H, m), 4.38 (1H, s), 6.74 (1H, brs), 6.99 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (2H, dd, $J = 8.4$ Hz), 9.99 (1H, s)。

【0244】

参考例 199

N-(3-(4-アセチルフェニル)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 198 と同様に、参考例 190 で得た N-(3-(4-ブロモフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドと N,N-ジメチルアセトアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 20%。融点 195-196℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.57 (3H, s), 2.16-2.19 (8H, m), 2.59 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.73 (1H, brs), 6.97 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0245】

参考例 200

N-(3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 21 と同様に、参考例 198 で得た N-(3-(4-ホルミルフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を合成した。収率 80%。融点 162-163℃(THF-ジイソプロピルエーテル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.56 (3H, s), 1.65 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.15-2.19 (8H, m), 4.32 (1H, s), 4.67 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.72 (1H, brs), 6.94 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0246】

参考例 201

N-(3-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 21 と同様に、参考例 199 で得た N-(3-(4-ホルミルフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを用いて標題化合物を油状物として合

成した。収率 65%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.48 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.55 (3H, s), 1.66 (1H, brs), 2.14-2.19 (8H, m), 4.30 (1H, s), 4.87 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.79 (1H, brs), 6.93 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0247】

参考例 202

N-(3-(2-イソプロピルフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

1-ブロモ-2-イソプロピルベンゼン (1.20 g, 6.03 mmol) の THF (5 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下、マグネシウム (147 mg, 6.03 mmol) と触媒量のヨウ素の混合物に滴下し、70℃で30分間撹拌した。反応液に参考例65で得た3,3-ジメチル-N-(2,2,6,7-テトラメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド (350 mg, 1.15 mmol) の THF (3 mL) 溶液を滴下し、12時間加熱還流した。反応液を氷に加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 1:2) により精製し、N-[3-ヒドロキシ-3-(3-イソプロピルフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-3,3-ジメチルブタンアミドを 79 mg (収率

16%) 得た。N-[3-ヒドロキシ-3-(3-イソプロピルフェニル)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-3,3-ジメチルブタンアミド (79 mg, 0.19 mmol) をのトリフルオロ酢酸 (1 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルシラン (44 mg, 0.38 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を氷に加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ

ルーヘキサン 1 : 2) により精製し、標題化合物 39 mg (収率 51%) を得た。収率 51%。 融点 188-189℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.09 (9H, s), 1.27 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.57 (3H, s), 2.15-2.20 (8H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.67 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.69 (1H, brs), 6.88 (1H, s), 7.02 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)。

【0248】

参考例 203

3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(1-ピペリジニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド

参考例 66 で得た、N-(3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド (450 mg, 1.41 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.79 mL, 5.64 mmol) を加えた後、塩化メタンスルホニル (0.22 mL, 2.82 mmol) を氷冷下で滴下した。反応液を 30 分間攪拌後、ピペリジン (0.70 mL, 7.05 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) により精製し、標題化合物 270 mg (収率 50%) を得た。 融点 229-230℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.82 (22H, m), 2.08 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22-2.43 (3H, m), 2.78 (1H, br s), 2.95 (1H, br s), 3.68 (1H, s), 6.56 (1H, s)。

【0249】

参考例 204

3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(1-ピロリジニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド

参考例 203 と同様にして、参考例 66 で得た、N-(3-ヒドロキシ-2,

2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドとピロリジンを用い、標題化合物を合成した。収率 36%。 融点 197-198℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (9H, s), 1.23 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.58-1.72 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.48-2.80 (4H, m), 4.02 (1H, s), 6.55 (1H, br s)。

【0250】

参考例 205

N-(3-アニリノ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 203と同様に、参考例 67で得たN-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドとアニリンを用いて標題化合物を合成した。収率 79%。 融点 151-152℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.60 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.67-6.75 (2H, m), 7.17 (3H, t, $J = 7.8$ Hz)。

【0251】

参考例 206

N-(3-(2-メトキシフェニル)アミノ)-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 203と同様に、参考例 67で得たN-(3-ヒドロキシ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドと2-メトキシアニリンを用いて標題化合物を合成した。収率 75%。 融点 184-185℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.34 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.53 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.63-6.68 (2H, m), 6.75-6.77 (2H, m), 6.86 (1H, t, $J = 9.0$ Hz)

), 7.16 (1H, s)。

【0252】

参考例 207

N-(3-((2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 203 と同様に、参考例 67 で得た N-(3-ヒドロキシ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドと 2-トリフルオロメトキシアニリンを用いて標題化合物を合成した。収率 73%。融点 196-197℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.35 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.23 (2H, s), 4.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.67 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.70-6.80 (2H, m), 7.12-7.17 (3H, m)。

【0253】

参考例 208

(7-ブロモ-2,2,4,6-テトラメチル-3-(ピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 tert-ブチル

参考例 203 と同様に、参考例 69 で得た 7-ブロモ-3-ヒドロキシ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 tert-ブチルとピロリジンを用いて標題化合物を合成した。収率 43%。融点 128-130℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28-1.57 (15H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40-2.67 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 4.13 (1H, s), 5.82 (1H, brs)。

【0254】

参考例 209

(7-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)-2,2,4,6-テトラメチル-2,

3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル

参考例 203 と同様に、参考例 69 で得た 7-ブロモ-3-ヒドロキシ-2, 2, 4, (6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチルとジメチルアミンを用いて標題化合物を合成した。収率 89%。融点 111-112℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, s), 1.36-1.60 (12H, m), 2.04-2.60 (12H, m), 3.86 (1H, s), 5.84 (1H, brs)。

【0255】

参考例 210

(3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル

参考例 59 と同様にして、参考例 125 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 24%。融点 119-120℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25-1.58 (12H, m), 1.81 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.08 (1H, s), 5.72 (1H, s), 6.64-7.10 (4H, m)。

【0256】

参考例 211

(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) カルバミド酸 *tert*-ブチル

参考例 59 と同様にして、参考例 127 で得た 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 18%。融点 124-125℃ (ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.20-1.64 (9H, m), 1.48 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.08 (1H, s), 5.71 (1H, br. s), 6.20-7.60 (4H, m)。

【0257】

参考例 212

(N-(7-(4-イソプロピルベンジル)-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 103 で得た 7-ブロモ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 *tert*-ブチル (1.77 g, 4.78 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウム (1.60 M ヘキサン溶液, 6.25 mL, 10.0 mmol) を -78℃ で滴下し、30 分間攪拌した。反応液に 4-イソプロピルベンズアルデヒド (815 mg, 5.50 mmol) の THF (5 mL) 溶液を -78℃ で滴下した。反応液を室温に昇温し、1 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 1:4) により精製し、(7-(ヒドロキシ(4-イソプロピルフェニル)メチル)-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 *tert*-ブチル 1.20 g (収率 59%) を得た。この化合物 (1.00 g, 2.27 mmol) のトリフルオロ酢酸 (5 mL) 混合物に、トリエチルシラン (1.0 mL, 6.4 mmol) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮し、7-(4-イソプロピルベンジル)-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンの粗生成物を得た。

この化合物 (330 mg, 約 1.02 mmol) と *tert*-ブチルアセチルクロリド (0.16 mL, 1.12 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.16 mL, 1.12 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢

酸エチル 4:1)により精製し標題化合物 273 mg (収率 17%)を得た。
融点 170-171°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.19 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.46 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.82 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 2.96 (2H, s), 3.89 (2H, s), 6.46 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0258】

参考例 213

N-(7-(4-イソプロピルベンジル)-2, 2, 4, 6-テトラメチル-3-(ピロリジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 212と同様に、参考例 208で得た(7-ブロモ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-3-(ピロリジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 *tert*-ブチルを用いて、標題化合物を合成した。収率 61%。融点 179-180°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.62-1.72 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.25 (2H, dd, $J = 17.1, 13.2$ Hz), 2.59 (2H, br), 2.70-2.90 (3H, m), 3.80-3.95 (2H, br), 4.05 (1H, s), 6.48 (1H, s), 7.00-7.10 (4H, m)。

【0259】

参考例 214

N-(3-(ジメチルアミノ)-7-(4-イソプロピルベンジル)-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 212と同様に、参考例 209で得た(7-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)-2, 2, 4, 6-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸 *tert*-ブチルを用いて、標題化合物を合成した。収率 33%。融点 138-139°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (9H, s), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.24 (3H, s)

), 1.51 (3H, s), 2.03-2.06 (14H, m), 2.70-2.88 (1H, m), 3.78 (1H, s), 3.90 (2H, brs), 6.49 (1H, s), 6.98-7.05 (4H, m)。

【0260】

参考例 215

(+) -N- ((3R) -2, 2, 4, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

参考例 139 で得た (3R) - (+) -2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (0.89 g, 3 mmol) の DMF 溶液に、トリエチルアミン (0.84 mL, 6 mmol)、(4-トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (0.67 g, 3.3 mmol)、シアノリン酸ジエチル (0.46 mL, 3.3 mmol) を 0℃ にて加え、室温に昇温した。同温にて 1 時間攪拌後、反応液を冷水 (50 mL) に注いだ。析出した結晶をろ取し、結晶を再び酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル 1:1) にて精製後、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化し、標題化合物 1.19 g (収率 83%) を得た。融点 187-189℃ (ジエチルエーテル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.65 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.06 (1H, s), 6.44 (1H, br), 7.02 (4H, br), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz)。

【0261】

参考例 216

(+) -2-(4-メトキシフェニル)-N- ((3R) -2, 2, 4, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)アセトアミド

参考例 215 と同様に、参考例 139 で得た (+) - (3R) -2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと 4-メトキシフェニル酢酸を用いて、標題化合物を

合成した。収率 7 4 %。 融点 1 8 6 - 1 8 8 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.06 (1H, s), 6.44 (1H, br), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (4H, br), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0 2 6 2 】

参考例 2 1 7

(+) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - ((3 R) - 2, 2, 4, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) プロピオンアミド

参考例 2 1 5 と同様に、参考例 1 3 9 で得た (+) - (3 R) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - メトキシフェニルプロピオン酸を用いて、標題化合物を合成した。収率 2 1 %。 融点 1 7 0 - 1 7 2 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.99 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.44 (1H, br), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (4H, br), 7.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【 0 2 6 3 】

参考例 2 1 8

3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2, 2, 4, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) プロピオンアミド

参考例 2 1 5 と同様に、参考例 1 3 5 で得た 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - メトキシフェニルプロピオン酸を用いて、標題化合物を合成した。収率 2 9 %。 融点 1 8 0 - 1 8 3 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.99 (3H, s)

), 2.13 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.64 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.99 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.45 (1H, br), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (4H, br), 7.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【0 2 6 4】

参考例 2 1 9

2 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2, 2, 4, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) アセトアミド

参考例 2 1 5 と同様に、参考例 1 3 5 で得た 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - メトキシフェニル酢酸を用いて、標題化合物を合成した。収率 6 2 %。融点 1 6 6 - 1 6 7 °C (酢酸エチル - ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.63 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.05 (1H, s), 6.43 (1H, br), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00 (4H, br), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【0 2 6 5】

参考例 2 2 0

2 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2, 2, 4, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) ブタンアミド

参考例 2 1 5 と同様に、参考例 1 3 5 で得た 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと 4 - (4 - メトキシフェニル) ブタン酸を用いて、標題化合物を合成した。収率 1 1 %。融点 1 6 6 - 1 6 7 °C (酢酸エチル - ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.63 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.05 (1H, s), 6.43 (1H, br), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00 (4H, br), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【0266】

参考例 221

3-(メトキシフェニル)-N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-プロピオンアミド

参考例 215 と同様に、参考例 144 で得た N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン)-5-アミンと 3-(メトキシフェニル) プロピオン酸を用いて標題化合物を得た。収率 64%。融点 149-150℃。(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.58 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.94 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.28 (1H, s), 6.63-6.98 (6H, m), 7.03-7.18 (4H, m)。

【0267】

参考例 222

N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 63 と同様に、参考例 144 で得た N-(2, 2, 6, 7-テトラメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン)-5-アミンと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用いて標題化合物 (収率 88%) を得た。非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.08 (9H, s), 1.54 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (5H, s), 2.32 (3H, s), 4.28 (1H, s), 6.75 (1H, brs), 6.90 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 7.9$ Hz)。

【0268】

参考例 223

N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミド

参考例 63 と同様に、参考例 127 で得た 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5

ーアミンとブチリルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 50%。

融点 138-139℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.74-2.41 (25H, m), 4.10 (1H, s), 6.54 (1H, br s), 7.03 (4H, br s)。

【0269】

参考例 224

N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ペンタンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 127 で得た 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンとペンタノイルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 62%。
融点 156-157℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78-2.43 (27H, m), 4.10 (1H, s), 6.55 (1H, br s), 7.04 (4H, br s)。

【0270】

参考例 225

N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ヘキサンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 127 で得た 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンとヘキサノイルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 52%。
融点 96-97℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77-2.41 (29H, m), 4.10 (1H, s), 6.55 (1H, br s), 7.03 (4H, br s)。

【0271】

参考例 226

N-(3-(4-フルオロフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 128 で得た 3-(4-フルオロフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 60%。融点 194-195℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.49 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.11 (1H, s), 6.40-7.20 (5H, m)。

【0272】

参考例 227

3, 3-ジメチル-N-(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ブタンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 126 で得た 2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 55%。

融点 214-215℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-1.20 (12H, m), 1.50 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.13 (1H, s), 6.40-7.38 (6H, m)。

【0273】

参考例 228

N-(3-(4-ブロモフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 129 で得た 3-(4-ブロモフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 65%。融点 201-202℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-1.18 (12H, m), 1.49 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.09 (1H, s), 6.51-7.44 (5H, m)。

【0274】

参考例 229

N-(3-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメ

チルー 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタンアミド

参考例 7 9 で得た 3 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチルー 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イルアミン塩酸塩 (400 mg, 1.16 mmol) と t e r t - ブチルアセチルクロリド (0.17 mL, 1.22 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.35 mL, 2.50 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 8 : 1) により精製し標題化合物 1 1 0 m g (収率 4 1 %) を得た。非晶質。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, s), 1.06 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.49 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.25 (2H, s), 4.10 (1H, s), 6.50 (1H, br s), 6.70-7.24 (4H, m)。

【 0 2 7 5 】

参考例 2 3 0

N - (3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 2, 6, 7 - テトラメチルー 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタンアミド

参考例 2 2 9 と同様にして、参考例 7 7 で得た 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 2, 6, 7 - テトラメチルー 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩を用い、標題化合物を合成した。収率 3 8 %。融点 1 7 2 - 1 7 3 °C (酢酸エチル - ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, s), 1.06 (9H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.55 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (2H, s), 2.87 (1H, sept et, J = 6.6 Hz), 4.29 (1H, s), 6.71 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz)。

【 0 2 7 6 】

参考例 2 3 1

N - (3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 7 - テトラメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド

参考例 2 2 9 と同様にして、参考例 7 8 で得た 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 7 - テトラメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩を用い、標題化合物を合成した。収率 2 3 %。融点 1 1 8 - 1 1 9 °C (酢酸エチル - ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.19 (2H, s), 2.21 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.08 (1H, s), 6.52-7.24 (6H, m)。

【 0 2 7 7 】

参考例 2 3 2

N - (3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 - テトラメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド

参考例 6 3 と同様にして、参考例 8 1 で得た 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 - テトラメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 5 2 %。非晶質。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.84 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.08 (1H, s), 6.53 (1H, br s), 6.56 (1H, s), 6.70-7.10 (4H, m)。

【 0 2 7 8 】

参考例 2 3 3

N - (3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド

参考例 6 3 と同様にして、参考例 8 9 で得た 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと *tert*-

rt-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 52%。

融点 126-127℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.07 (9H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.56 (3H, s), 2.12 (2H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 6.6$ Hz), 4.29 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.91 (1H, br s), 6.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16-7.25 (2H, m)。

【0279】

参考例 234

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 89 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンとブチリルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 27%。非晶質。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, s), 0.98 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.56 (3H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 2.26 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.88 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.29 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.22 (2H, m)。

【0280】

参考例 235

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 125 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンとブチリルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 59%。融点 120-122℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78-1.10 (6H, m), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.60-1.90 (8H, m), 2.10-2.40 (8H, m), 2.84 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.10 (1H, s), 6.50-7.20 (5H, m)。

【0 2 8 1】

参考例 2 3 6

N - (3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) ペンタンアミド

参考例 6 3 と同様にして、参考例 1 2 5 で得た 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンとペンタノイルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 4 4 %。 融点 1 0 6 - 1 0 7 °C (酢酸エチル - ヘキサン) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.70-1.90 (22H, m), 2.05-2.41 (8H, m), 2.84 (1H, septet, J = 6.6 Hz), 4.10 (1H, s), 6.42-7.18 (5H, m)。

【0 2 8 2】

参考例 2 3 7

N - (3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド

参考例 6 3 と同様にして、参考例 1 2 5 で得た 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンと tert - ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 4 1 %。 非晶質。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90-1.20 (12H, m), 1.21 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.15-2.27 (8H, m), 2.84 (1H, septet, J = 7.2 Hz), 4.09 (1H, s), 6.40-7.10 (5H, m)。

【0 2 8 3】

参考例 2 3 8

N - (3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド

参考例 2 2 9 と同様にして、参考例 1 3 1 で得た 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミン塩酸塩を用い、標題化合物を合成した。収率 2 4 %。 融点 2 5 3 - 2 5 4 °C (酢

酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.30 (5H, s), 2.43 (3H, s), 2.96 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 6.62 (1H, br s), 7.23 (4H, s)。

【0 2 8 4】

参考例 2 3 9

N - (3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 5 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル) - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド

参考例 6 3 と同様にして、参考例 8 0 で得た 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 2 , 4 , 5 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - アミンと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 5 0 %。融点 1 2 8 - 1 2 9 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.17 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.31 (2H, s), 2.84 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 4.10 (1H, s), 6.50-7.18 (5H, m)。

【0 2 8 5】

参考例 2 4 0

N - (3 - ベンジル - 2 , 2 , 4 , 5 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル) - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド

参考例 6 3 と同様にして、参考例 8 2 で得た 3 - ベンジル - 2 , 2 , 4 , 5 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - アミンと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 3 8 %。

融点 2 0 9 - 2 1 0 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 1.26 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.75 (1H, dd, $J = 14.7, 6.0$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 14.7, 8.4$ Hz), 3.29 (1H, dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz), 6.60 (1H, br s), 7.10-7.30 (5H, m)。

【0 2 8 6】

参考例 241

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 99 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミンと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 51%。融点 64-68℃ (ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.12 (9H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.89 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.30 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17 (1H, br s), 7.98 (1H, s)。

【0287】

参考例 242

(+)-(3R)-3-(4-イソプロピルフェニル)-3,5-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 5-アミン

参考例 32 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-3,5-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 5-アミン (22.5 g, 80 mmol) と (2S, 3S)-(4'-メチル)-タートラニル酸 (19.14 g, 80 mmol) をエタノール (480 mL) の懸濁液を、85℃ に加熱し溶解した。その溶液を 2 時間かけて 0℃ に冷却し、析出した結晶をろ取した。冷エタノールにて洗浄し、減圧下乾燥した。得られた結晶を 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (400 mL) に懸濁し、ジエチルエーテルにて抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物を油状物として 9.44 g (収率 34%) 得た。得られた油状物は必要に応じて冷ヘキサンより結晶化した。融点 53-55℃。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +64.0^\circ$ ($c = 0.44$, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.52 (2H, br), 4.34 (1H, dd, $J = 4.7, 8.8$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 4.7, 8.8$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.56 (1

H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0288】

参考例 243

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 100 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミンと *tert*-ブチルアセチルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 67%。融点 140-141℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.14 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.47 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.64 (3H, s), 4.10 (1H, s), 6.40-7.18 (5H, m)。

【0289】

参考例 244

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N,3,3-トリメチルブタンアミド

参考例 233 で合成した N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (110 mg, 290 μmol) の DMF (3 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 12.8 mg, 319 μmol) を 0℃ で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (8.0 g, 319 μmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物をジイソプロピルエーテルで抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製し油状物の標題化合物 47 mg (収率 41%) を得た。

融点 78-79℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz)

, 1.62 (3H, s), 1.94-2.10 (2H, m), 2.90 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.19 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.77-6.92 (3H, m), 6.98 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0290】

参考例 245

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(4-モルホリニル)プロピオンアミド塩酸塩

参考例 125 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (350 mg, 1.08 mmol) と塩化3-クロロプロピオニル (0.39 mL, 3.72 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.18 mL, 1.30 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-クロロプロピオンアミドの粗精製物を得た。この化合物とモルホリンと炭酸カリウムのエタノール混合物を16時間加熱還流した。混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。誘起層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さを塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10:1) にて精製し、標題化合物のフリー塩基を得た。この化合物を4規定塩酸-酢酸エチルで結晶化させ標題化合物 230 mg (収率 42%) を得た。融点 158-161℃ (メタノール-ジエチルエーテル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.94 (3H, s), 1.17 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.43 (3H, s), 1.66 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.77-2.98 (3H, m), 3.08-3.18 (2H, m), 3.25-3.47 (4H, m), 3.80 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 3.94 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.18 (1H, s), 4.42 (1H, br s), 6.60-7.20 (4H, m), 9.35 (1H, s)。

【0291】

参考例 246

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシフェニルアセトアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 125 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと 4-メトキシフェニルアセチルクロリドを用いて、標題化合物を合成した。収率 74%。融点 171-173℃ (メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.46 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.84 (1H, septet, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.06 (1H, s), 6.45 (1H, br), 6.6-6.9 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)。

【0292】

参考例 247

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド

参考例 63 と同様にして、参考例 125 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと 4-メトキシフェニルプロピオンクロリドを用いて、標題化合物を合成した。収率 72%。融点 188-191℃。(酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99-1.01 (3H, m), 1.19-1.26 (6H, m), 1.48 (3H, s), 1.64-1.68 (3H, m), 1.99 (3H, s), 2.05-2.13 (5H, m), 2.65-3.04 (3H, m), 3.72-3.77 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.47-7.19 (9H, m)。

【0293】

参考例 248

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)アセトアミド

塩化アルミニウム (1.23 g, 9.25 mmol) の THF (40 mL) 懸濁液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (354 mg, 9.31 mmol) を少しずつ加え同温下で 10 分間攪拌した。この混合物に参考例 246 で合成した N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシフェニルアセトアミド (536 mg, 1.14 mmol) を加え 3 時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 3:1) にて精製し、3-(4-イソプロピルフェニル)-N-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを得た。この化合物 (537.9 mg, 1.18 mmol) を水素化ナトリウム (60%パラフィン分散物, 232.1 mg, 5.80 mmol) の DMF (25 mL) 懸濁液に加え 60℃ で 20 分間攪拌した。塩化アセチル (0.5 mL, 7.03 mmol) を加え、1 時間同温度で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 3:1) にて精製し、目的物の回転異性体 ($R_f = 0.38$; ヘキサン-酢酸エチル 3:1) を (収率 43%) を得た。融点 134-136℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.54 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.77-2.89 (3H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.11 (1H, s), 6.77-7.13 (8H, m)。

【0294】

参考例 249

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)アセトアミド

参考例 248 と同様に操作した残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 3:1) にて精製し、目的物の回転異性体 ($R_f = 0.25$; ヘキサン-酢酸エチル 3:1) を (収率 34%) を得た。非晶質。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.53 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 2.80-2.94 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 3.57-3.74 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.14 (1H, s), 6.77-7.13 (8H, m)。

【0295】

参考例 250

1-(4-イソプロピルフェニル)-2-(3,5-ジメチルフェノキシ)エタノン

クメン (27.8 mL, 200 mmol) と塩化アルミニウム (32.0 g, 240 mmol) のジクロロメタン溶液 (300 mL) にブromoアセチルブロミド (19.1 mL, 220 mmol) を -10°C にて加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液を氷冷水に注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを少量のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 1:9) にて精製し、2-ブロモ-1-(4-イソプロピルフェニル)エタノンを油状物として得た。得られた油状物を、3,5-ジメチルフェノール (29.3 g, 240 mmol) と炭酸カリウム (33.2 g, 240 mmol) のアセトン溶液 (500 mL) に加え、加熱還流下 12 時間攪拌した。反応液を氷冷し、冷水に注ぎジエチルエーテルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 1:4) にて精製した。得られた油状物をヘキサンより結晶化し、標題化合物 39.4 g (収率 75%) を得た。融点 $68-69^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.28 (3H, s),

2.98 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.57 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0296】

参考例 251

3-(4-イソプロピルフェニル)-3,5-ジメチルベンゾフラン

参考例 250 で得られた 1-(4-イソプロピルフェニル)-2-(3,5-ジメチルフェノキシ)エタノン (38.1 g, 135 mmol) とモンモリオナイト KSF (57.2 g) のトルエン溶液 (400 mL) を 95℃ に加熱し、16 時間反応した。反応液を室温に冷却後、モンモリオナイト KSF をろ過にて除いた。ろ液を少量のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 1:9) にて精製し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物を油状物として、35.6 g (収率 100%) を得た。油状物は必要に応じて、メタノールより結晶化させた。融点 44-45℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.96 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【0297】

参考例 252

3-(4-イソプロピルフェニル)-3,5-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

参考例 251 で得られた 3-(4-イソプロピルフェニル)-3,5-ジメチルジヒドロ-1-ベンゾフラン (36.5 g, 135 mmol) と 10%-パラジウム炭素 (50% 含水, 3.7 g) をエタノール (400 mL) に懸濁し、5 気圧の水素雰囲気下、60℃ にて 6 時間還元反応を行った。反応液を室温に冷却後、触媒をろ過にて除き、ろ液を減圧下濃縮した。得られた油状物をメタノールより結晶化し、標題化合物 27.5 g (収率 77%) を得た。融点 48-50℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.35-4.53 (2H, m), 4.83 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.47 (1H, s), 6.56 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (2H, d, J

= 8.2 Hz)。

【0298】

実施例 1

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

参考例 30 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (430 mg, 1.46 mmol) と *tert*-ブチルアセチルクロリド (0.22 mL, 1.53 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.22 mL, 1.61 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 8:1)により精製し、標題化合物 400 mg (収率 70%) を得た。融点 171-173℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.81 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.49 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0299】

実施例 2

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 31 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 54%。融点 177-178℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (9H, s), 1.24 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.18 (2H, s), 2.20 (3H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 7.2$ Hz), 4.28 (1H, dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz), 4.56-4.63 (1H, m), 4.84 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.69 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0300】

実施例 3

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 32 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 67%。融点 130-131°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.77-4.85 (1H, m), 6.48 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0301】

実施例 4

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 33 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 71%。融点 119-120°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.13 (2H, s), 2.88 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz), 4.56-4.64 (1H, m), 4.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.89 (1H, br s), 7.08-7.23 (6H, m)。

【0302】

実施例 5

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-3,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 34 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-3,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 37%。融点 194-195℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.72 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.48 (1H, br s), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0303】

実施例 6

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-3,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 35 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-3,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 59%。融点 132-133℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.71 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.72 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0304】

実施例 7

(+)-N-((3R)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチル

ルブタンアミド

実施例 1 で得た、N- (3- (4-イソプロピルフェニル) -4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを高速液体クロマトグラフィー (機器: GIGAPREP SK-1 資生堂社製、カラム: CHIRALCEL OD (50 (i, d) x 500 mm) ダイセル化学工業株式会社製)、移動層: ヘキサン: エタノール = 95 : 5, 流速: 60 mL/min、カラム温度: 35 °C、注入量: 30 mg/回、検出: UV 220 nm) を用いて保持時間の小さい方を分取した。回収率 44%。融点 186-187 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +64.0^\circ$ (c = 0.44, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 9.3, 4.8 Hz), 4.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.47 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

【0305】

実施例 8

(-) -N- ((3S) -3- (4-イソプロピルフェニル) -4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

実施例 1 で得た、N- (3- (4-イソプロピルフェニル) -4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを高速液体クロマトグラフィー (機器: GIGAPREP SK-1 資生堂社製、カラム: CHIRALCEL OD (50 (i, d) x 500 mm) ダイセル化学工業株式会社製)、移動層: ヘキサン: エタノール = 95 : 5, 流速: 60 mL/min、カラム温度: 35 °C、注入量: 30 mg/回、検出: UV 220 nm) を用いて保持時間の大きい方を分取した。回収率 42%。融点 185-186 °C。 (酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_D = -61.2^\circ$ (c = 0.42, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.49 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0306】

実施例 9

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)プロピオンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 30 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンとプロピオニルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 74%。融点 164-165°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.37 (9H, m), 1.82 (3H, s), 2.09-2.45 (8H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.37-4.60 (2H, m), 4.77-4.89 (1H, m), 6.54 (1H, br s), 6.99-7.19 (4H, m)。

【0307】

実施例 10

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド

実施例 1 と同様に、参考例 30 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンとブチルクロリドを用いて標題化合物を合成した。収率 80%。融点 177-178°C (THF-ジイソプロピルエーテル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.71-1.87 (5H, m), 2.13 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.54 (1H, br s), 6.99-7.06 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m)。

【0308】

実施例 11

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ペンタンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 30 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンとペンタノイルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 72%。融点 128-129℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72-1.00 (3H, m), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.36-1.90 (7H, m), 2.11-2.42 (8H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.37-4.59 (2H, m), 4.77-4.89 (1H, m), 6.53 (1H, br s), 6.99-7.17 (4H, m)。

【0309】

実施例 12

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 30 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと(4-メトキシフェニル)アセチルクロリドを用いて標題化合物を合成した。収率 62%。融点 166-167℃(メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.72 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.83 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.69 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.39 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.46 (1H, br s), 6.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0310】

実施例 13

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロ

ピオンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 30 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンと 3-(4-メトキシフェニル)プロピオニルクロリドを用い、標題化合物を合成した。収率 83%。融点 119-120℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.66-1.75 (3H, m), 1.97-2.20 (6H, m), 2.61-3.02 (5H, m), 3.71-3.78 (3H, m), 4.35-4.56 (2H, m), 4.77-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, br s), 6.62-7.20 (8H, m)。

【0311】

実施例 14

N-(tert-ブチル)-N'-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ウレア

参考例 30 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (300 mg, 1.02 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液にイソシアン酸 tert-ブチル (0.14 mL, 1.22 mmol) を加え 20 時間還流した。反応液を水に加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 2:1) により精製後、THF-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 283 mg (収率 70%) を得た。融点 201-202℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.40 (15H, m), 1.87 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.00 (1H, br s), 4.45 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.31 (1H, br s), 7.00 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0312】

実施例 15

(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)オキサミド酸エチル

実施例 1 と同様に、参考例 30 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4

, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミンとエチルオキサリルクロリドを用いて標題化合物を合成した。収率 76%。融点 83-84℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.83 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.37-4.46 (3H, m), 4.54 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.27 (1H, br s)。

【0313】

実施例 16

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチル-2-オキソブタンアミド

実施例 15 で得た (3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)オキサミド酸エチル (100 mg, 0.25 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、市販の *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (2.0 M THF 溶液, 0.26 mL, 0.5 mmol) を 0℃ で滴下し、30 分間攪拌した。反応液を室温で 1 時間攪拌後、氷に加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 29 mg (収率 28%) を得た。融点 142-143℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.37 (9H, s), 1.81 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.00 (1H, br s)。

【0314】

実施例 17

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-オキソブタンアミド

2-オキソブタン酸 (259 mg, 2.54 mmol) の THF (5 mL) オキサリルクロリド (0.33 mL, 3.80 mmol) を氷冷下で滴下後、DMF (3滴) を加え、30 分間攪拌した。反応液を室温に昇温し、1時間攪拌後、溶媒を減圧下で留去した。残さを塩化メチレン (5 mL) に溶かし、参考例 30 で得た 3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (500 mg, 1.69 mmol) とトリエチルアミン (0.24 mL, 1.69 mmol) の THF (5 mL) 溶液に氷冷下で滴下し、30 分間攪拌した。室温に昇温後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 2:1) により精製し、標題化合物 363 mg (収率 57%) を合成した。収率 57%。融点 97-98 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.79 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.42 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.13 (1H, s)。

【0315】

実施例 18

2-ヒドロキシ-N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ブタンアミド

実施例 17 で得た N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-オキソブタンアミド (237 mg, 0.62 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (24 mg, 0.62 mmol) を 0 °C で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結

晶し、標題化合物 170 mg (収率 72%) を得た。融点 146-147℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.70-1.88 (4H, m), 1.88-2.05 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.50-2.60 (2H \times 0.5, m), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.22-4.28 (2H \times 0.5, m), 4.41 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.58 (1H \times 0.5, br s), 7.60 (1H \times 0.5, br s)。

【0316】

実施例 19

2-ヒドロキシ-N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 15 で得た (3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) オキサミド酸エチル (500 mg, 1.26 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、市販の tert-ブチルマグネシウムクロリド (2.0 M THF 溶液, 1.9 mL, 3.78 mmol) を 0℃ で滴下し、30 分間攪拌した。反応液を室温に昇温し、1 時間攪拌後、氷に加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物をジアステレオマー混合物として 194 mg (収率 38%) を得た。融点 165-166℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (9H, s), 1.20-1.26 (6H, m), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.64 (1H \times 0.5, d, $J = 5.1$ Hz), 2.70 (1H \times 0.5, d, $J = 5.1$ Hz), 2.80-2.92 (1H, m), 3.91 (1H \times 0.5, d, $J = 5.1$ Hz), 3.92 (1H \times 0.5, d, $J = 5.1$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (1H \times 0.5, br s), 7.47 (1H \times 0.5, br s)。

【0317】

実施例 20

N-(7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 3 で得た N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (650 mg, 1.71 mmol) と 1,1-ジクロロメチルメチルエーテル (237 mg, 2.06 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、四塩化チタン (0.34 mL, 3.07 mmol) を氷冷下で加えた後、同温下で 20 分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 4:1)により精製し標題化合物 520 mg (収率 75%) を得た。融点 177-178 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 4.49-4.61 (2H, m), 4.92-5.05 (1H, m), 6.55 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.4 (1H, s)。

【0318】

実施例 21

N-(7-(ヒドロキシメチル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 20 で得た、N-(7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (370 mg, 0.91 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (34 mg, 0.91 mmol) を室温下加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無

水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンで結晶化させ、標題化合物 290 mg (収率 78%) を得た。融点 274-275℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.00 (1H, br s), 2.26 (5H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz), 4.64-4.93 (3H, m), 6.54 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0319】

実施例 22

N-(7-(1-ヒドロキシエチル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

メチルマグネシウムブロミドの(2.0 M, 5.0 mL, 10.0 mmol) THF 溶液に、実施例 20 で得た N-(7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (780 mg, 1.91 mmol) を 0℃ で加えた後、反応液を同温下で、1 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをヘキサン-酢酸エチルより結晶化させて、標題化合物をジアステレオマー混合物として 590 mg (収率 73%) を得た。融点 156-157℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-1.32 (15H, m), 1.50-1.62 (3H, m), 1.86 (3H, s), 2.17-2.25 (5H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.42-3.52 (1H, m), 4.47-4.52 (2H, m), 4.82-5.09 (2H, m), 6.50 (1H, br s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.03-7.15 (2H, m)。

【0320】

実施例 23

N-(7-エチル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 22 で得た N-(7-(1-ヒドロキシエチル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (200 mg, 0.47 mmol) トリフルオロ酢酸 (3 mL) 混合物に、トリエチルシラン (0.5 mL, 3.2 mmol) を氷冷下に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 10:1) により精製しヘキサンより結晶化させ標題化合物 100 mg (収率 52%) を得た。

融点 135-136 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90-1.25 (18H, m), 1.84 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.65 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.50 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0321】

実施例 24

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N,3,3-トリメチルブタンアミド

実施例 1 で合成した N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (200 mg, 0.51 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 24 mg, 0.6 mmol) を 0 °C で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (78 mg, 0.55 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製し、標題化合物の 2 種の回転異性体のうち低極性の目的物を 25 mg (収率 12%) 得た。 融点 122-123 °C (石油エーテル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (9H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.75 (3H, s), 1.79 (2H, s), 2.06 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.00 (3H, s), 4.44 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0 3 2 2】

実施例 2 5

N- (3- (4-イソプロピルフェニル) -4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -N, 3, 3-トリメチルブタンアミド

実施例 2 4 のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4 : 1) により、2 種の回転異性体のうち高極性の標題化合物を 28 mg (収率 14%) 得た。融点 80-82℃ (石油エーテル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.72 (2H, s), 1.73 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.06 (3H, s), 4.43 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0 3 2 3】

実施例 2 6

N- (3- (4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-7- (1-ピロリジニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

ピロリジン (0.20 mL, 2.4 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液 にチタンテトライソプロポキシド (0.36 mL, 1.20 mmol)、実施例 2 0 で得た、N- (7-ホルミル-3- (4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド (250 mg, 0.61 mmol) を 0℃で加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム (23.2 mg, 0.61 mol) を室温下加え、1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、減圧下濃縮後、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無

水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さを塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 2:1）により精製し、標題化合物 140 mg（収率 49%）を得た。非晶質。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.62-1.87 (7H, m), 2.22 (2H, s), 2.26 (3H, s), 2.47-2.62 (4H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.78 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.65 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0324】

実施例 27

N-（7-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-（4-イソプロピルフェニル）-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 26 と同様にして、実施例 20 で得た、N-（7-ホルミル-3-（4-イソプロピルフェニル）-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）-3,3-ジメチルブタンアミドを用い、標題化合物を合成した。収率 37%。非晶質。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.20-2.32 (11H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.45 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.51 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0325】

実施例 28

N-（7-（1-ヒドロキシエチル）-3-（4-イソプロピルフェニル）-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）-3,3-ジメチルブタンアミド

メチルマグネシウムブロミドの (2.0 M, 5.0 mL, 10.0 mmol) THF 溶液に、

実施例 20 で得た N- (7-ホルミル-3- (4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド (1.0 g, 1.91 mmol) を 0℃ で加えた後、反応液を同温下で、1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製し、標題化合物 192 mg (収率 19%) を低極性体として得た。融点 147-148℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.51 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.86 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.51 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.43-4.58 (2H, m), 4.82-5.11 (2H, m), 6.51 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0326】

実施例 29

N- (7- (1-ヒドロキシエチル) -3- (4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

実施例 28 と同様に操作した残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) により精製し、標題化合物 122 mg (収率 12%) を高極性体として得た。融点 169-170℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.55 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.43-4.58 (2H, m), 4.82-5.12 (2H, m), 6.53 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0327】

実施例 30

N-(7-(1-ヒドロキシプロピル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

エチルマグネシウムクロリドのTHF (2.0 M, 5.0 mL, 10.0 mmol) 溶液に、実施例 20 で得た N-(7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (0.7 g, 1.72 mmol) を 0℃ で加えた後、反応液を同温下で、1 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 規定塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) により精製し、標題化合物 264 mg (収率 35%) を低極性体として得た。融点 145-146℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90-1.05 (3H, m), 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.69-1.95 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.32 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.41-4.57 (2H, m), 4.72-4.90 (2H, m), 6.51 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0328】

実施例 31

N-(7-(1-ヒドロキシプロピル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 30 と同様に操作した残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) により精製し、標題化合物 160 mg (収率 21%) を高極性体として得た。融点 165-167℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-1.09 (3H, m), 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.77-1.93 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.40-4.52 (2H, m), 4.72-4.90 (2H

, m), 6.56 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0329】

実施例 32

N-(7-アセチル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実験例 22 で得た N-(7-(1-ヒドロキシエチル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (580 mg, 1.37 mmol) と二酸化マンガン (1.43 g, 16.4 mmol) 混合物を 100℃ で、2 時間攪拌した。不溶物をろ過で除き、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) により精製し、標題化合物 440 mg (収率 76%) を得た。融点 200-201℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.89 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.41-4.58 (2H, m), 4.78-4.96 (1H, m), 6.47 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)。

【0330】

実施例 33

N-(7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実験例 22 と同様にして、実施例 32 で得た N-(7-アセチル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを用い、標題化合物を合成した。収率 34%。融点 133-134℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.68 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.35 (3H, s), 2.86 (1H, sept

et, $J = 6.8$ Hz), 4.37-4.55 (3H, m), 4.75-4.88 (1H, m), 6.47 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)。

【0331】

実施例 34

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-7-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 23 と同様にして、実施例 30 および 31 の合成の際に得られた N-(7-(1-ヒドロキシプロピル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドのジアステレオ混合物を用い、標題化合物を合成した。収率 86%。融点 145-148℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-1.35 (18H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.80 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.57-2.68 (2H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.49 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0332】

実施例 35

N-(7-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 3 で合成した N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (1.0 g, 2.63 mmol) のアセトニトリル (30mL) 溶液に、0℃で N-ブロモコハク酸イミド (468 mg, 2.63 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをエタノールから結晶化させて標題化合物 1.10 g (

収率 91%)を得た。融点 191-193℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.82 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.63 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 6.54 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0333】

実施例 36

N-(3-(4-イソプロピルフェニル)-7-メトキシ-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 35 で合成した N-(7-ブロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (250 mg, 0.545 mmol)、臭化銅 (I) (78 mg, 0.545 mmol)、酢酸エチル (88 mg, 1.00 mmol) と 28%-ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (20 mL) の混合物を、6 時間加熱還流した。反応液に 1 規定塩酸を加え、生成物をジイソプロピルエーテルで抽出した。合わせた抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) により精製し、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化させ標題化合物 130 mg (収率 58%) を得た。

融点 191-193℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.83 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.44-4.55 (2H, m), 4.87 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.47 (1H, br s), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0334】

実施例 37

(+)-N-((3R)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタン

アミド

実施例 1 と同様にして、参考例 242 で得た (+) - (3R) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4, 6 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - アミンを用い、標題化合物を合成した。収率 93%。融点 148 - 149 °C (酢酸エチル - ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +93.2^\circ$ (c = 0.54, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.86 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 4.41 (1H, d, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 9.0, 4.8 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.47 (1H, br s), 6.63 (1H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

【0335】

実施例 38

(+) - N - ((3R) - 7 - アセチル - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4, 6 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタンアミド

実施例 37 で得た (+) - N - ((3R) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4, 6 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタンアミド (933 mg, 2.46 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、-70 °C で塩化アルミニウム (721 mg, 5.40 mmol) を加え 20 分間攪拌した。反応液に塩化アセチル (424 mg, 5.40 mmol) を同温度で滴下後、徐々に 10 °C に昇温した。反応液を氷に加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 2 : 1) により精製し、標題化合物 873 mg (収率 84%) を合成した。融点 176 - 177 °C (酢酸エチル - ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +6.2^\circ$ (c = 0.53, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.88 (3H, s)

, 2.22 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.46-4.55 (2H, m), 4.89 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.53 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0336】

実施例 39

(-) -N-((3R) -7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 20 と同様にして、実施例 37 で得た (+) -N-((3R) -3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを用い、標題化合物を合成した。収率 83%。融点 179-180℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = -25.8^\circ$ ($c = 0.48$, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.52 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.45-4.60 (2H, m), 4.97 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 6.49 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.43 (1H, s)。

【0337】

実施例 40

(+) -N-((3R) -7-(1-ヒドロキシエチル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 22 と同様にして、実施例 39 で得た (-) -N-((3R) -7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを用い得られた化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 4:1)により精製し、低極性体として標題化合物を得た。収率 33%。

融点 188-189℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +63.4^\circ$ ($c = 0.49$, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.52 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.50 (1H, br d), 4.45-4.54 (2H, m), 4.85-4.94 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.50 (1H, br s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0338】

実施例 4 1

(+) -N-((3R) -7-(1-ヒドロキシエチル) -3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

実施例 22 と同様にして、実施例 39 で得た (-) -N-((3R) -7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを用い得られた化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 4 : 1)により精製し、高極性体として標題化合物を得た。収率 49%。

融点 149-150°C (酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +15.2^\circ$ ($c = 0.49$, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.55 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.47 (1H, br d), 4.40-4.55 (2H, m), 4.83-4.91 (1H, m), 5.01-5.11 (1H, m), 6.50 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz)。

【0339】

実施例 4 2

(+) -N-((3R) -7-エチル-3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

実施例 40 および 41 で得た (+) -N-((3R) -7-(1-ヒドロキシエチル) -3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジ

ヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド (746 mg, 1.77 mmol) と 10%パラジウム炭素 (50%含水, 75 mg) のエタノール (8 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。触媒を除去後、反応液を減圧濃縮した。得られた残さを THF-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 589 mg (収率 96%) を得た。融点 156-157°C。[α]_D²⁰ = +50.7° (c = 0.46, クロロホルム)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12 (9H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.85 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.66 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.85 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.47 (1H, br s), 7.04 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz)。

【0340】

実施例 43

(+)-N-((3R)-7-(1-ヒドロキシプロピル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミド

実施例 30 と同様にして、実施例 39 で得た (-)-N-((3R)-7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3, 3-ジメチルブタンアミドを用い得られた化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 4:1)により精製し、低極性体として標題化合物を得た。収率 25%。

融点 205-206°C (酢酸エチル-ヘキサン)。[α]_D²⁰ = +54.8° (c = 0.44, クロロホルム)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.11 (9H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.70-1.93 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.31 (1H, br d), 4.42-4.52 (2H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, br s), 7.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

【0341】

実施例 4 4

(+) -N-((3 R) -7-(1-ヒドロキシプロピル) -3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

実施例 30と同様にして、実施例 39で得た (-) -N-((3 R) -7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミドを用い得られた化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 4:1)により精製し、高極性体として標題化合物を得た。収率 38%。

非晶状粉末。[α]_D²⁰ = +16.1° (c = 0.54, クロロホルム)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.09 (9H, s), 1.24 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.76-1.95 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.41 (1H, br d), 4.41-4.49 (2H, m), 4.73-4.88 (2H, m), 6.85 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

【0342】

実施例 4 5

(+) -N-((3 R) -3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-7-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド

実施例 43および44で得た (+) -N-((3 R) -7-(1-ヒドロキシプロピル) -3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド (620 mg, 1.42 mmol) と 10%パラジウム炭素 (50%含水, 62 mg) の酢酸 (3 mL) 溶液を 80℃で2時間反応させた。触媒を除去後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 423 mg (収率 71%) を得た。融点 184-185℃。[α]_D²⁰ = +41.6° (c = 0.51, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.12 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.50-1.60 (2H, m), 1.85 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.57-2.63 (2H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.46 (1H, br s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0343】

実施例 46

(+) -N-((3R) -7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド

実施例 22 と同様にして、実施例 38 で得た (+) -N-((3R) -7-アセチル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを用い、標題化合物を合成した。収率 82%。融点 141-142℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40.8^\circ$ ($c = 0.46$, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.68 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.35 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (1H, s), 4.37-4.50 (2H, m), 4.75-4.87 (1H, m), 6.52 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0344】

実施例 47

(+) -N-(tert-ブチル)-N'-((3R) -3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ウレア

参考例 242 で得た (+) - (3R) -3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-アミン (1.0 g, 3.55 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、氷冷下でクロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (0.49 mL, 3.55 mmol) を滴下後、トリエチルアミン (0.52 mL, 3.73 mmol) を加え、30 分間攪拌後、室温に昇温した。反応液に水を加え

、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた(3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)カルバミド酸2,2,2-トリクロロエチル(1.60 g, 3.50 mmol)とtert-ブチルアミン(779 mg, 10.65 mmol)のジメチルスルホキシド(20 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、45℃で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル2:1)で精製し、標題化合物1.19 g(収率88%)を得た。融点205-206℃(酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +81.0^\circ$ (c=0.51, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.30 (15H, m), 1.89 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 4.00 (1H, br s), 4.45 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 4.88 (1H, t, J = 8.7 Hz), 5.25 (1H, br s), 6.66 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

【0345】

実施例48

(-) -N-(tert-ブチル)-N'-((3R)-7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ウレア

実施例20と同様にして、実施例47で得た(+)-N-(tert-ブチル)-N'-((3R)-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ウレアを用い、標題化合物を合成した。収率78%。融点209-210℃(酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = -31.2^\circ$ (c=0.48, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.40 (15H, m), 1.96 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.97 (1H, br s), 4.50-4.63 (2H, m), 4.95-5.05

(1H, m), 5.40 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.47 (1H, s)。

【0 3 4 6】

実施例 4 9

(+) -N-(tert-ブチル)-N'-((3R) -7-(ヒドロキシメチル) -3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ウレア

実施例 2 1 と同様にして、実施例 4 8 で得た (-) -N-(tert-ブチル) -N'-((3R) -7-ホルミル-3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ウレアを用い、標題化合物を合成した。収率 97%。融点 187-188℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$ ($c = 0.43$, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.28 (15H, m), 1.89 (3H, s), 2.05 (1H, br s), 2.31 (3H, s), 2.80-2.92 (1H, m), 3.99 (1H, br s), 4.48 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.72-4.82 (2H, m), 4.88 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.30 (1H, br s), 6.97 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.28 (15H, m), 1.89 (3H, s), 2.05 (1H, br s), 2.31 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.99 (1H, br s), 4.48 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.72-4.82 (2H, m), 4.88 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.30 (1H, br s), 6.97 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0 3 4 7】

実施例 5 0

(+) -N-(tert-ブチル)-N'-((3R) -3-(4-イソプロピルフェニル) -4, 6, 7-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ウレア

実施例 4 5 と同様にして、実施例 4 9 で得た (+) -N-(tert-ブチル) -N'-((3R) -7-(ヒドロキシメチル) -3-(4-イソプロピルフェ

ニル) - 4, 6 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) ウレアを用い、標題化合物を合成した。収率 57%。融点 209 - 210 °C (酢酸エチル - ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +53.2^\circ$ (c = 0.47, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.38 (15H, m), 1.87 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.99 (1H, br s), 4.44 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.86 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.29 (1H, br s), 6.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

【0348】

実施例 5 1

(-) - N - ((3R) - 7 - ブロモ - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4, 6 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタンアミド

実施例 3 5 と同様にして、実施例 3 7 で得た (+) - N - ((3R) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4, 6 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタンアミドを用い、標題化合物を合成した。収率 90%。融点 118 - 119 °C (酢酸エチル - ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = -13.0^\circ$ (c = 0.52, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.82 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 4.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.56 (1H, br s), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

【0349】

実施例 5 2

(+) - N - ((3R) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 7 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタンアミド

実施例 3 6 と同様にして、実施例 5 1 で得た (-) - N - ((3R) - 7 - ブ

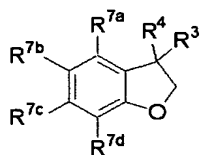
ロモ-3-(4-イソプロピルフェニル)-4,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミドを用い、標題化合物を合成した。収率 98%。融点 150-151℃(酢酸エチル-ヘキサン)。 $[\alpha]_D^{20} = +55.9^\circ$ (c=0.50, クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.82 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.44-4.53 (2H, m), 4.86 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.48 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

【0350】

実施例の化合物の構造を下記表1に示す。

【表 1】



実施例	R ³	R ⁴	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	R ^{7d}	comment
1	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Me	
2	H	4- <i>i</i> PrPh	H	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Me	
3	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	H	
4	H	4- <i>i</i> PrPh	H	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	H	H	
5	Me	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Me	
6	Me	4- <i>i</i> PrPh	H	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Me	
7	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Me	(R)-(+) 体
8	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Me	(S)-(-) 体
9	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	CH ₃ CH ₂ CONH	Me	Me	
10	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	CH ₃ (CH ₂) ₂ CONH	Me	Me	
11	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	CH ₃ (CH ₂) ₃ CONH	Me	Me	
12	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	4-MeOPhCH ₂ CONH	Me	Me	
13	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	4-MeOPh(CH ₂) ₂ CONH	Me	Me	
14	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuNHCONH	Me	Me	
15	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	EtOC(O)CONH	Me	Me	
16	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuC(O)CONH	Me	Me	
17	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	EtC(O)CONH	Me	Me	
18	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	EtCH(OH)CONH	Me	Me	
19	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH(OH)CONH	Me	Me	
20	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	CHO	
21	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	CH ₂ OH	
22	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	
23	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Et	
24	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CON(Me)	Me	Me	less polar
25	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CON(Me)	Me	Me	more polar
26	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	CH ₂ pyrrolidine	
27	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	CH ₂ NMe ₂	
28	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	less polar
29	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	more polar
30	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	EtCH(OH)	less polar
31	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	EtCH(OH)	more polar
32	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Ac	
33	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Me ₂ C(OH)	
34	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	<i>n</i> -Pr	
35	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Br	
36	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	MeO	
37	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	H	(R)-(+) 体
38	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Ac	(R)-(+) 体
39	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	CHO	(R)-(-) 体
40	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	less polar (R)-(+) 体
41	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	MeCH(OH)	more polar (R)-(+) 体
42	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Et	(R)-(+) 体
43	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	EtCH(OH)	less polar (R)-(+) 体
44	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	EtCH(OH)	more polar (R)-(+) 体
45	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	<i>n</i> -Pr	(R)-(+) 体
46	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Me ₂ C(OH)	(R)-(+) 体
47	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuNHCONH	Me	H	(R)-(+) 体
48	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuNHCONH	Me	CHO	(R)-(-) 体
49	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuNHCONH	Me	CH ₂ OH	(R)-(+) 体
50	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuNHCONH	Me	Me	(R)-(+) 体
51	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	Br	(R)-(-) 体
52	H	4- <i>i</i> PrPh	Me	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	Me	MeO	(R)-(+) 体

製剤例 1

実施例 1 で得られた化合物を、30% (W/V) ポリエチレングリコール 400 を含む生理食塩水に溶解し、該化合物の 0.01% 溶液を調整し、滅菌ろ過後、バイアルに 10 mL ずつ分注した。バイアル 1 個当たり 1 mg の化合物を含有する注射剤を製造した。

【0351】

製剤例 2

実施例 1 で得られた化合物を、5% シクロデキストリンを含む生理食塩水に溶解し、該化合物の 0.1% 溶液を調整し、滅菌ろ過後、バイアルに 10 mL ずつ分注した。バイアル 1 個当たり 10 mg の化合物を含有する注射剤を製造した。

【0352】

製剤例 3

(1) 実施例 1 で得られた化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
計	120 mg

常法に従い前記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

【0353】

実験例 1

ヒト CB1 および CB2 受容体発現細胞膜画分を用いた [^3H] - CP55, 940 結合試験

[^3H] - CP55940 結合阻害アッセイは、CB1 受容体発現 CHO 細胞膜画分と被検化合物および 500 pM [^3H] - CP55940 を反应用緩衝液 (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM MgCl_2 , 2.5 mM EDTA, 0.5% BSA (fatty acid free)) 中、

室温で60分間保温して行った。反応液をGF/Cフィルターでろ過し、300 μ lの洗浄用緩衝液(50mM Tris-HCl (pH7.4), 0.05% BSA (fatty acid free))で4回洗浄後、フィルターの放射活性をトップカウントシンチレーションカウンター(Packard)で測定した。被検化合物は濃度依存的に膜面分への $[^3\text{H}]$ -CP55940の結合を阻害した。

被検化合物の $[^3\text{H}]$ -CP55940結合阻害活性は500 pM $[^3\text{H}]$ -CP55940のみ添加での放射活性を100%、500 pM $[^3\text{H}]$ -CP55940と100 nM CP55940を同時に添加した時の放射活性を0%とした百分率で算出した。さらに、被検化合物濃度と百分率の値をPRISM 3.0 (グラフパッド ソフトウェア社(Graphpad Software, Inc.))を用いて解析することにより、被検化合物のIC₅₀値を算出した。

CB2受容体発現CHO細胞膜画についても同様に試験を行い、 $[^3\text{H}]$ -CP55940結合阻害活性を算出した。

【表 2】

化合物番号	CB1 IC ₅₀ 値 (nM)	CB2 IC ₅₀ 値 (nM)
参考例 153	110	560
参考例 212	69	<10
参考例 230	55	55
参考例 233	38	47
参考例 234	40	31
実施例 1	20	<10
実施例 7	<10	<10
実施例 9	79	11
実施例 14	20	<10
実施例 22	11	<10
実施例 23	<10	<10
実施例 28	<10	<10
実施例 29	<10	<10
実施例 31	<10	<10
実施例 32	<10	<10
実施例 33	14	<10
実施例 34	<10	<10
実施例 35	<10	<10
実施例 36	<10	<10

【0354】

実験例 2

マウスにおける体温低下作用

本発明の化合物の *in vivo* における CB1 受容体作動活性は、マウスに薬物を投与し、その後の体温への影響を調べることにより評価した。実験には Jcl : ICR 系雄性マウス (5 週齢) を用いた。体温測定用プローブを接続した温度計 (Physitemp BAT-12) にて直腸温を測定した後、2. 2

% EtOH, 5% G2- β -シクロデキストリン (溶媒) に溶解した化合物を腹腔内に投与した。対照群には溶媒のみ投与した。投与後30分に再び直腸温を測定した。一群4例で実験を行った。

本発明の化合物について、1mg/kg, i.p. 投与において30分後に対照群と比較し、1℃以上の有意な体温降下が見られたとき試験結果を有効とした。

【表 3】

化合物番号	試験結果
実施例 1	有効
実施例 7	有効
実施例 14	有効
実施例 22	有効
実施例 23	有効
実施例 28	有効
実施例 29	有効
実施例 31	有効
実施例 32	有効
実施例 33	有効
実施例 34	有効
実施例 35	有効
実施例 36	有効

【0355】

表3に示した通り、本発明の化合物は、非常に低用量でCB1受容体作動活性に基づく体温降下作用を発揮した。

【0356】

実験例 3

実験的脳梗塞モデルにおける脳梗塞巣縮小効果

実験にはJcl:SD系雄性ラット (8週齢) を用いる。ハロタン麻酔下に左側総頸

静脈よりカニユーレを挿入し、持続注入用とする。左側総頸動脈よりシリコンコーティングナイロン栓子を挿入し、中大脳動脈を閉塞する（MCAO）。120分間閉塞後、再びハロタンにて軽麻酔した後、栓子を取り除き再灌流する。MCAO中にラットの神経症状を観察し典型的な症状が発現しているラットのみを実験に使用する。薬物は、2.2%EtOH, 5% G2- β -シクロデキストリン（溶媒）に溶解する。化合物は、再灌流直後に体温低下作用が認められる最小用量の3倍量を腹腔内投与し、さらに2、4、6時間後に同量を投与する。対照群には、同様に同量の溶媒を投与する。MCAO処置2日後に、ラットを断頭し、脳を摘出し氷冷下に2mm厚の脳前額断切片を6枚作成する。各切片は1%TTC溶液で37℃にて15分間染色し、デジタルカメラで撮影する。画像解析ソフト（フォトショップ（商品名））により各断面の白色部分を梗塞巣として面積を測定し、切片の厚さを乗じて梗塞体積を求めることができる。

【0357】

以上から明らかなように、化合物（I）等は優れたカンナビノイド受容体機能調節作用を有する。また、脳梗塞保護作用を示し脳血管障害治療などの医薬作用を有する。さらに毒性も極めて低く、脳内移行性にも優れると考えられる。

【0358】

【発明の効果】

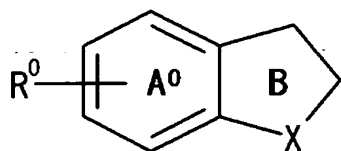
以上のように、本発明によれば、優れたカンナビノイド受容体調節剤が提供される。

【書類名】 要約書

【課題】 新規カンナビノイド受容体調節剤を提供する。

【解決手段】 式 (I 0)

【化 1】



[式中、Xは酸素原子、置換されていてもよい硫黄原子、または置換されていてもよい窒素原子を示し、R⁰はアシルアミノ基を示し、環A⁰はR⁰以外に更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、環Bは置換されていてもよい5員複素環を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有するカンナビノイド受容体調節剤。

特願 2003-182039

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of
Shigenori OHKAWA, et al. Group Art Unit: 1626
Serial No.: 10/561,483 Examiner: HAVLIN, ROBERT H
Filed: December 20, 2005
For: CANNABINOID RECEPTOR MODULATOR

VERIFICATION OF ENGLISH TRANSLATION

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

I, Tadayuki MOTOYAMA, declare that I am conversant in both the Japanese and English languages and that the English translation as attached hereto is an accurate translation of Japanese Patent Application No. 2003-182039 filed on June 26, 2003.

Signed this 22nd day of October, 2007.

A handwritten signature in cursive script, reading "Tadayuki Motoyama".

Tadayuki MOTOYAMA